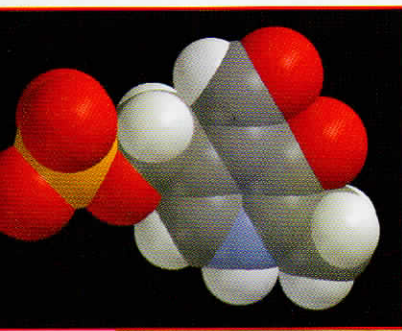
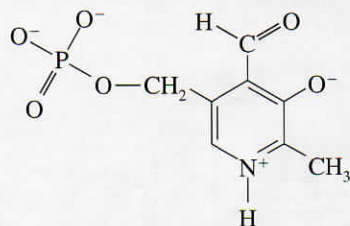




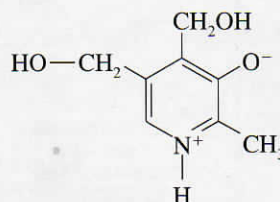
Aldehitler ve Ketonlar I. Karbonil Grubuna Nükleofilik Katılma

Çok Yönlü Bir Vitamin, Piridoksin (Vitamin B₆)

Piridoksal fosfat (PLP) bir çok enzim tarafından yönetilen kimyanın tam merkezindedir. Bir çoğumuz koenzim piridoksal fosfatı, gıdamızda kendisinden türetilen piridoksin veya vitamin B₆ ile olan yakın ilgisinden dolayı biliriz. Buğday, B₆ vitamini açısından iyi bir besin kaynağıdır. Piridoksal fosfat (yukarı köşedeki fotoğrafta gösterilmiştir) aldehit ailesinin bir üyesi olmasına rağmen, biyolojik kimya içerisine girdiğinde, çoğu kez, bir imin olarak adlandırılan karbon-azot ikili bağına sahip, aldehit ile yakından ilişkili bir fonksiyonel grup içerir. Bu bölüm boyunca, aldehitleri, iminleri ve ilgili grupları öğreneceğiz.

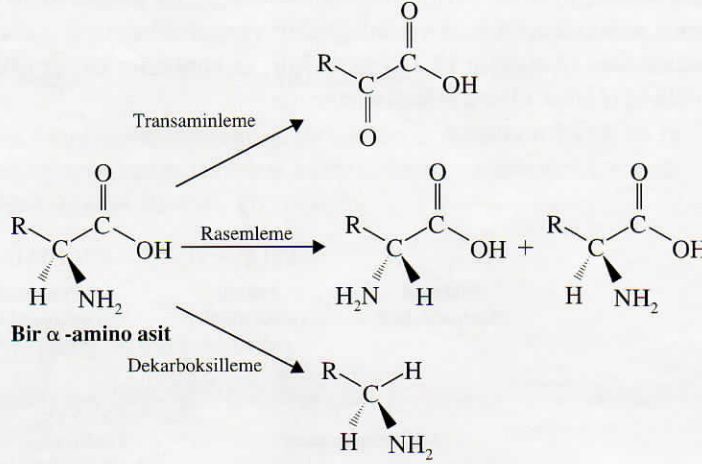


Piridoksal fosfat



Piridoksin

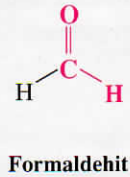
PLP'nin yer aldığı bazı enzimatik tepkimeler; amino asitleri, sitrik asit çevriminde ve diğer yollarda kullanılan ketonlara çeviren *transaminlemeler*; histamin, dopamin ve serotonin gibi sinir iletişimcilerin biyosentezi için amino asitlerin *dekarboksillenmesi*; ve bakterideki hücre duvarlarının biyosentezi için gerekli olduğu gibi, amino asit stereomerkezlerinin *rasemlenmesi*dir.



Bütün bu tepkimelerde, diğer pek çok tepkimede de, PLP'nin asıl görevi elektron yoğunluğu için bir oluk gibi davranarak, karbanyon ara ürününü kararlı hale getirmektir. Bu dönüşümlerin aşamaları daha sonra bu bölümde (bkz. Altbölüm 16.8) "Piridoksal Fosfatın Kimyası"nda daha ayrıntılı açıklanacaktır. PLP'nin bütün tepkimeleri, biyolojik süreçlerin organik kimyayı nasıl uyguladıklarının şahane örnekleridir.

16.1 Giriş

En basit aldehit olan formaldehit hariç, bütün aldehitler, bir tarafından bir karbona diğer tarafından bir hidrojene bağlı bir karbonil grubuna, $\text{C}=\text{O}$, sahiptir. Ketonlarda karbonil grubu iki karbon atomu arasında yer alır.



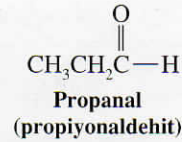
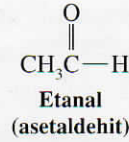
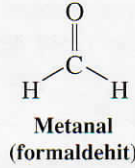
Önceki bölümler bize karbonil bileşiklerini kimyası hakkında bir öngörü vermişlerse de, şimdi onların kimyası daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Bunun nedeni: Karbonil grubunun kimyası, sonraki bölümlerin pek çoğunun kimyasının merkezini oluşturur.

Bu bölümde dikkatimiz, aldehitlerin ve ketonların hazırlanmasına, onların fiziksel özelliklerine ve özellikle onların karbonil grubunda meydana gelen nükleofilik katılma tepkimelerine odaklanacaktır. 17. Bölümde, karbonil grubuna bitişik karbon atomlarındaki hidrojen atomlarının asitliğinden kaynaklanan aldehit ve ketonların kimyasını öğreneceğiz.

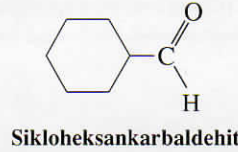
16.1	Giriş
16.2	Aldehitler ve Ketonların Adlandırılması
16.3	Fiziksel Özellikleri
16.4	Aldehitlerin Sentezleri
16.5	Ketonların Sentezleri
16.6	Karbon-Oksijen İkili Bağına Nükleofilik Katılma
16.7	Alkollerin Katılması: Yarı-Asetaller ve Asetaller
16.8	Amonyak Türevlerinin Katılması
16.9	Hidrojen Siyanür Katılması
16.10	Yilürlerin Katılması: Wittig Tepkimesi
16.11	Organometalik Reaktiflerin Katılması: Reformatsky Tepkimesi
16.12	Aldehitlerin ve Ketonların Yükseltgenmesi
16.13	Aldehitler ve Ketonlar için Kimyasal Analizler
16.14	Aldehit ve Ketonların Spektroskopik Özellikleri

16.1 ALDEHİTLER VE KETONLARIN ADLANDIRILMASI

IUPAC Sisteminde, alifatik aldehitler, ilgili alkanın sonuna **-al** eki getirilerek adlandırılırlar. Aldehit grubunun karbon atomlarının zincirinin ucunda olması gerektiğinden, yerini belirtmeye gerek yoktur. Başka *sübstitüentler* varsa, bu durumda, karbonil grubu karbonuna 1 rakamı verilir. Birçok aldehitin ayrıca yaygın adları da vardır ve bunlar burada parantez içerisinde verilmiştir. Bu yaygın adlar; ilgili karboksilik asitlerin yaygın adlarından (Alt bölüm 18.2A) türemiştir, ve bunlardan bazıları IUPAC tarafından kabul edilebilir adlar olarak belirtilmiştir.

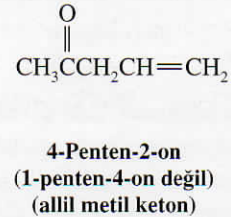
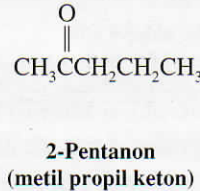
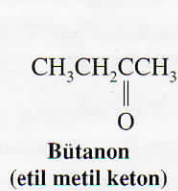


—CHO grubu bir halka sistemine bağlı olan aldehitler *karbaldehit* son eki ilave edilerek adlandırılırlar. Bazı örnekler aşağıda verilmiştir:



$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ 'nun yaygın adı olan *benzaldehit*, benzenkarbaldehitden çok daha sık kullanılır ve bu kitapta biz bu adı kullanacağız.

Alifatik ketonlar, ilgili alkanın adının sonuna **-on** eki getirilerek adlandırılır. Zincir, daha sonra, karbonil karbonuna mümkün olan en küçük sayı gelecek şekilde numaralandırılır ve bu sayı onun yerini belirtmek için kullanılır.



Ketonların yaygın isimleri (yukarıda parantez içerisinde) basitçe, karbonil grubuna bağlı iki grubun ayrı ayrı adlandırılması ve **keton** kelimesinin ayrı bir kelime olarak eklenmesiyle elde edilir.

Bazı ketonlar, IUPAC sisteminde de kabul edilen yaygın adlara sahiptir.



—CH=O grubu bir ön ek olarak adlandırılması gerektiğinde, **metanoil** veya **formil grubu** adını alır. $\text{CH}_3\text{C=O—}$ grubuna ise **etanoil** veya **asetil grubu** (çoğu zaman Ac olarak kısaltılır) denir. Eğer RC=O— grupları sübstituent olarak adlandırılacaksa, **alkonoil** veya **açıl grupları** olarak adlandırılır.

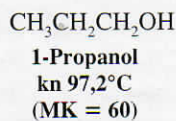
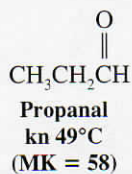
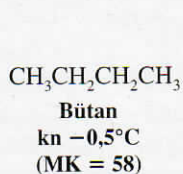


(a) $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$ Formülüne sahip yedi izomerik aldehit ve ketonun IUPAC türetme adlarını yazınız. (b) $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ formülüne sahip ve bir benzen halkası içeren tüm aldehit ve ketonların yapılarını ve adlarını (yaygın ve IUPAC türetme adlarını) yazınız.

Problem 16.1

16.3 FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Karbonil grubu polar bir gruptur, bu yüzden aldehit ve ketonlar aynı molekül kütleli hidrokarbonlardan daha yüksek kaynama noktasına sahiptir. Bununla birlikte, aldehitler ve ketonlar *molekülleri arasında* kuvvetli hidrojen bağları oluşturmamaları için, karşılık gelen alkollerden daha düşük kaynama noktalarına sahiptirler. Benzer molekül kütlesine sahip olan aşağıdaki bileşikler bu eğilime bir örnek oluştururlar.



Problem 16.2 ➤ Aşağıda verilen bileşik çiftlerinin her birinde hangi bileşik daha yüksek kaynama noktasına sahiptir.

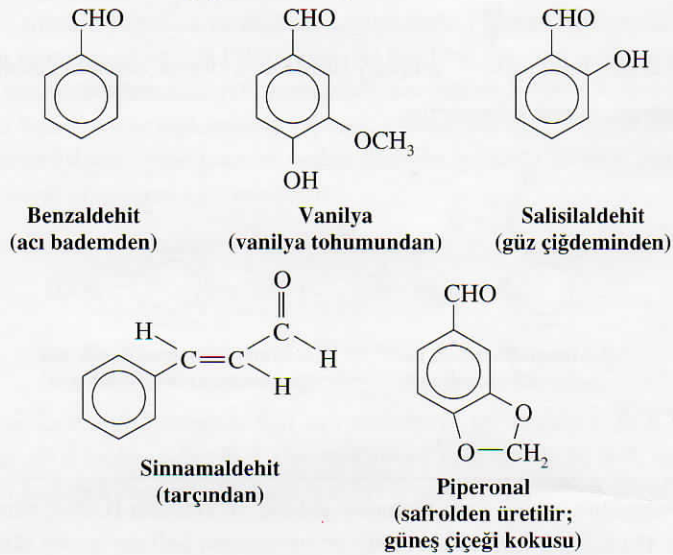
(Bu problemle ilgili çizelgeye bakmadan cevaplayınız)

- (a) Pentanal veya 1-Pentanol (d) Asetofenon veya 2-feniletanol
 (b) 2-Pentanon veya 2-Pentanol (e) Benzaldehit veya benzil alkol
 (c) Pentan veya pentanal

Karbonilin oksijen atomu, aldehit ve ketonların su molekülleri ile kuvvetli hidrojen bağları oluşturmaya imkân verir. Bunun sonucu olarak, düşük molekül kütleli aldehit ve ketonlar suda kayda değer çözünürlük gösterirler. Aseton ve asetaldehit suda her oranda çözünür.

Çizelge 16.1'de bazı yaygın aldehit ve ketonların fiziksel özellikleri sıralanmıştır.

Bazı doğal kaynaklardan elde edilen aromatik aldehitler çok hoş, güzel kokulara sahiptirler. Bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir:



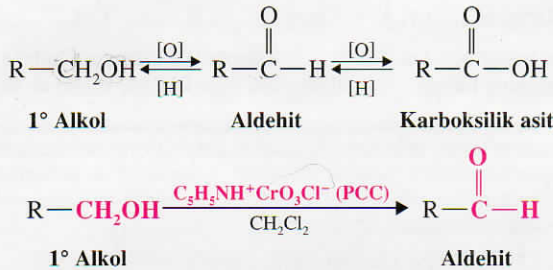
Çizelge 16.1 Aldehit ve Ketonların Fiziksel Özellikleri

Formül	Adı	e.n (°C)	k.n (°C)	Sudaki Çözünürlülüğü
HCHO	Formaldehit	-92	- 21	Çok çözünür
CH ₃ CHO	Asetaldehit	-125	21	∞
CH ₃ CH ₂ CHO	Propanal	-81	49	Çok çözünür
CH ₃ (CH ₂) ₂ CHO	Bütanal	-99	76	Çözünür
CH ₃ (CH ₂) ₃ CHO	Pentanal	-91,5	102	Az çözünür
CH ₃ (CH ₂) ₄ CHO	Heksanal	-51	131	Az çözünür
C ₆ H ₅ CHO	Benzaldehit	-26	178	Az çözünür
C ₆ H ₅ CH ₂ CHO	Fenilasetaldehit	33	193	Az çözünür
CH ₃ COCH ₃	Aseton	-95	56,1	∞
CH ₃ COCH ₂ CH ₃	Bütanon	-86	79,6	Çok çözünür
CH ₃ COCH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Pentanon	-78	102	Çözünür
CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₃	3-Pentanon	-39	102	Çözünür
C ₆ H ₅ COCH ₃	Asetofenon	21	202	Çözünmez
C ₆ H ₅ COC ₆ H ₅	Benzofenon	48	306	Çözünmez

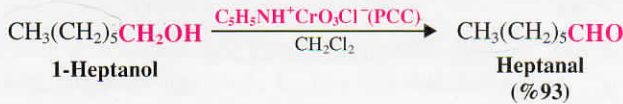
16.4 ALDEHİTLERİN SENTEZLERİ

16.4A 1° Alkollerin Yükseltgenmesiyle Aldehitler

Alt bölüm 12.4A'da öğrendiğimiz gibi aldehitlerin yükseltgenme basamakları 1° alkollerle karboksilik asitler arasında yer alır ve aldehitler, 1° alkollerin piridinyum klorokromat (PCC) ile yükseltgenmesinden elde edilebilir.

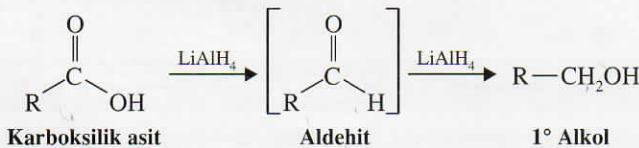


Aldehitlerin bu tür sentezinin bir örneği 1-heptanolün heptanale yükseltgenmesidir.



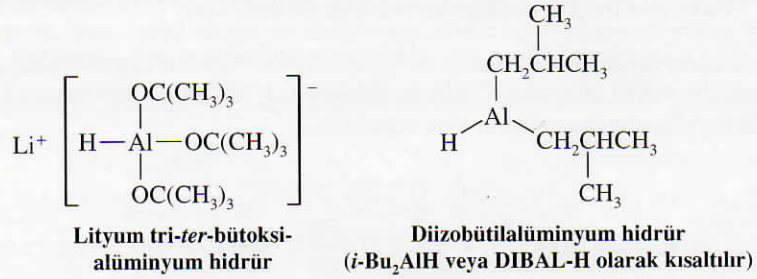
16.4B Açıl Klorürler, Esterler ve Nitrillerin İndirgenmesiyle Aldehitler

Teorik olarak, karboksilik asitlerin indirgenmesiyle aldehitlerin hazırlanması mümkün olmalıdır. Uygulamada bu mümkün değildir, çünkü karboksilik asiti indirgemek için kullanılan reaktif lityum alüminyum hidrürdür (LiAlH_4 veya LAH) ve bir karboksilik asit LAH ile etkileştirildiğinde 1° alkole kadar indirgenir. Bu, LAH çok güçlü bir indirgeme reaktifi olduğundan ve aldehitler çok kolay indirgendiğinden gerçekleşir. Tepkime karışımında bulunabilecek herhangi bir aldehit, anında LAH tarafından 1° alkole indirgenir. (Stokiyometrik miktarda LAH kullanılmasının yardımı olmaz, çünkü, karışımında ilk birkaç aldehit molekülü oluşur oluşmaz, ortamdaki hâlâ çok miktarda tepkimeye girmemiş LAH, aldehiti indirgeyecektir.)

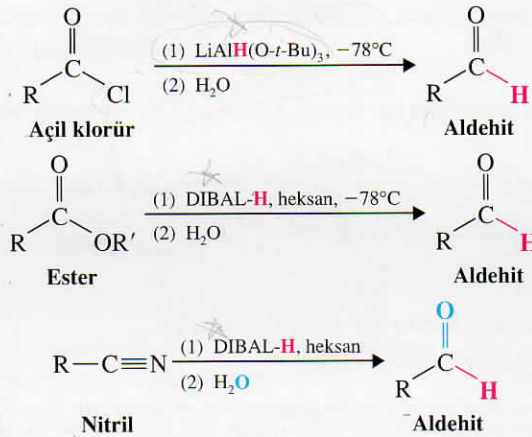


Burada başarının sırrı, karboksilik asidin kendisini kullanmamak, fakat daha kolay indirgenen bir karboksilik asit türevini ve LAH'den daha az etkin olan bir alüminyum hidrür türevini kullanmaktır. Karboksilik asit türevlerini ayrıntılı olarak Bölüm 18'de inceleyeceğiz, fakat burada açıl klorürlerin (RCOCl), esterlerin ($\text{RCO}_2\text{R}'$) ve nitrillerin (RCN) hepsinin karboksilik asitlerden kolayca hazırlandığını ve bunların tümünün daha kolay indirgendiğini söylemek yeterlidir. (Açıl klorürler, esterler ve nitriller karboksilik asitlerle aynı yükseltgenme basamağına sahiptir. Problem 12.1'de öğrendiğiniz ilkeleri uygulayarak bunu kendinize kanıtlayınız.) LAH'den daha az etkin olan iki alüminyum hidrür türevi (kısmen daha fazla sterik engelli olmaları ve bundan dolayı da

hidrür iyonlarını aktarmada zorlanmaları nedeniyle) lityum tri-*ter*-bütoksialüminyum hidrürdür (DIBAL-H).

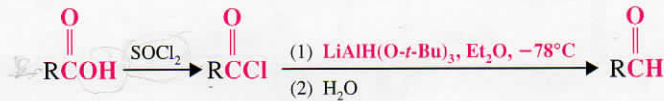


Aşağıdaki şema bu reaktiflerin, asit türevlerinden aldehitlerin sentezinde nasıl kullanıldığını özetlemektedir.

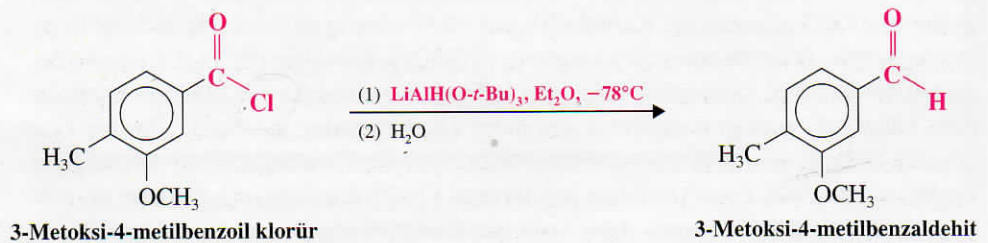


Bu aldehit sentezlerinin her birini şimdi daha ayrıntılı inceleyeceğiz.

Açıl Klorürlerden Aldehitler: $\text{RCOCl} \rightarrow \text{RCHO}$ Açıl klorürler, lityum tri-*ter*-bütoksialüminyum hidrür, $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$, ile -78°C 'da etkileştirilerek aldehitlere indirgenebilir. (Karboksilik asitler, açıl klorürlere SOCl_2 kullanılarak dönüştürülebilirler; bkz. Altbölüm 15.7).



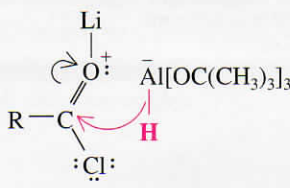
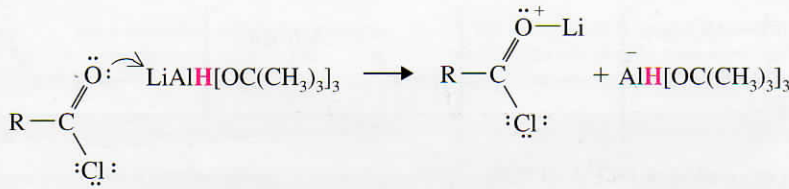
Aşağıda, bununla ilgili özel bir örnek verilmiştir:



Mekanizma açısından indirgeme, açıl klorürün karbonil karbonuna alüminyum atomundan bir hidrür iyonunun aktarılmasıyla gerçekleşir (bkz. Albölüm 12.3). Daha sonraki hidroliz, aldehiti açığa çıkarır.

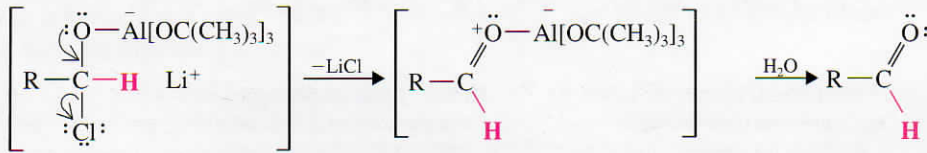
Tepkime için Bir Mekanizma

Açıl klorürün Aldehite İndirgenmesi



Hidrür iyonunun karbonil karbonuna aktarılması indirgenmeye neden olur.

Alüminyum atomu bir Lewis asidi gibi davranarak oksijenden bir elektron çifti alır.



Bu ara ürün oksijenin elektron çifti yardımıyla klorür iyonu kaybeder.

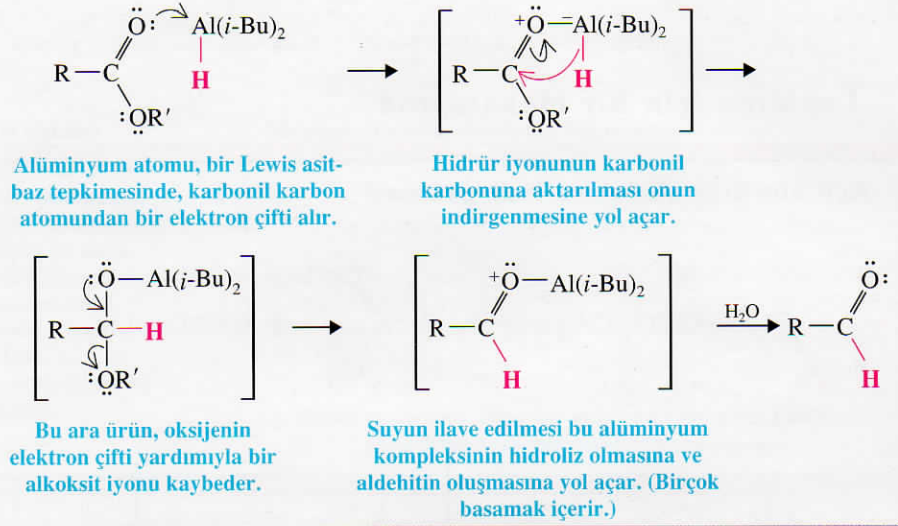
Suyun ilave edilmesi bu alüminyum kompleksinin hidroliz olmasına ve aldehitin oluşmasına yol açar. (Birçok basamak içerir.)

Esterler ve Nitrillerden Aldehitler: $\text{RCO}_2\text{R}' \longrightarrow \text{RCHO}$ ve $\text{RC}\equiv\text{N} \longrightarrow \text{RCHO}$

Hem esterler hem de nitriller DIBAL-H kullanılarak aldehitlere indirgenebilirler. Daha ileri indirgemeyi engellemek için reaktifin dikkatlice kontrol edilen miktarları kullanılmalı ve ester indirgenmesi düşük sıcaklıklarda yürütülmelidir. Her iki indirgeme de esterin karbonil karbonuna veya nitrilin $\text{—C}\equiv\text{N}$ grubunun karbonuna hidrür iyonunun katılmasıyla oluşan nispeten kararlı bir ara ürünle sonuçlanır. Ara ürünün hidrolizi ise aldehiti açığa çıkarır. Şematik olarak, tepkimeler aşağıdaki yolla gösterilebilir.

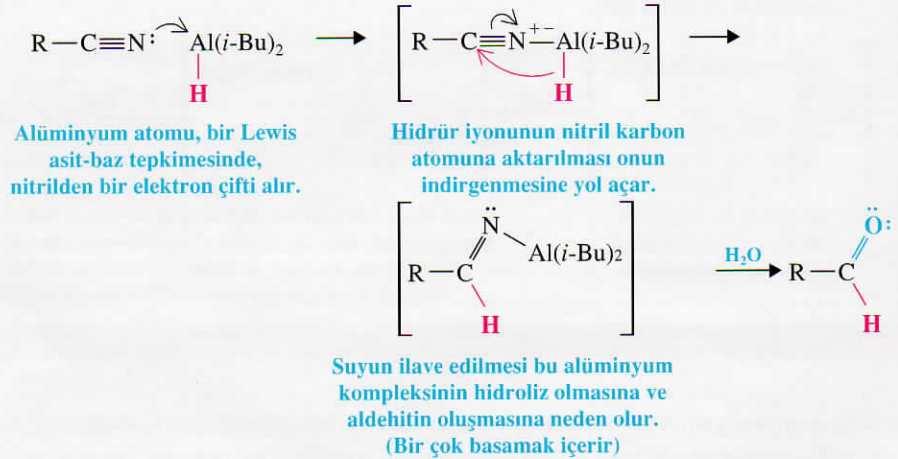
Tepkime için Bir Mekanizma

Esterin Aldehite İndirgenmesi

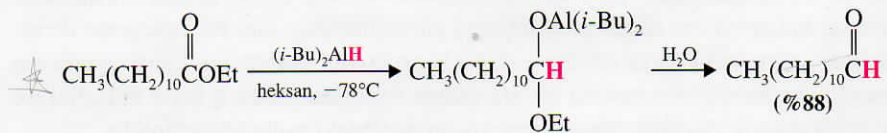


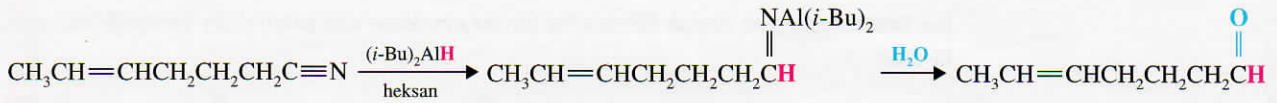
Tepkime için Bir Mekanizma

Nitrilin Aldehite İndirgenmesi



Aşağıdaki özel örnekler bu sentezleri göstermektedir.





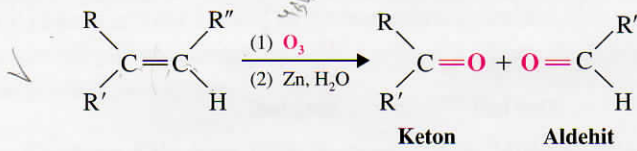
Aşağıdakilerin her birinden propanali nasıl sentezleyebileceğinizi gösteriniz: (a) 1-propanol ve (b) propanoik asit ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$). **Problem 16.3**

16.5 KETONLARIN SENTEZLERİ

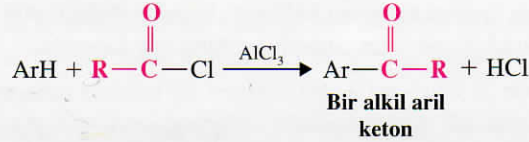
16.5A Alkenler, Arenler ve 2° Alkollerden Ketonlar

Önceki bölümlerde ketonların elde edilmeleri için üç laboratuvar yöntemi görmüştük.

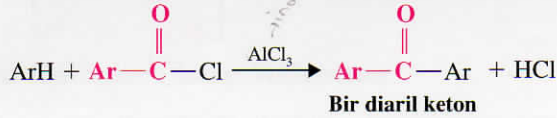
1. Alkenlerin ozonlanmasıyla ketonlar (ve aldehitler) (Altbölüm 8.11A'da tartışıldı).



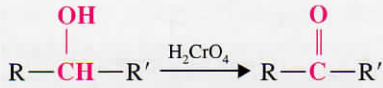
2. Friedel-Crafts açılmasıyla arenlerden ketonlar (Altbölüm 15.7'de tartışıldı).



bundan başka,

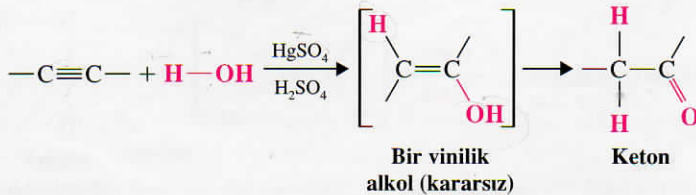


3. Yükseltgenmeyle ikincil alkollerden ketonlar (Altbölüm 12.4'de tartışıldı).

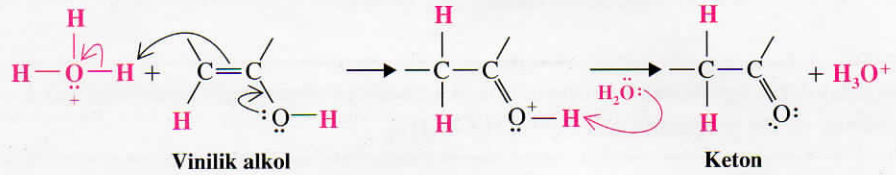


16.5B Alkinlerden Ketonlar

Alkinler, tepkime kuvvetli asitler ve civa iyonları (Hg_2^{2+}) ile katalizlendiğinde kolayca su katarlar. Genellikle, sülfürik asit ve civa sülfatın sulu çözeltileri bu amaç için kullanılır. Başlangıçta oluşan vinilik alkol genellikle kararsızdır ve hızla bir ketona (veya etin olması halinde etanale) çevrilir. Bu çevrilme, hidroksil grubundan bir proton kaybını, komşu karbon atomuna bir proton katılmasını ve ikili bağın yer değiştirmesini kapsar.

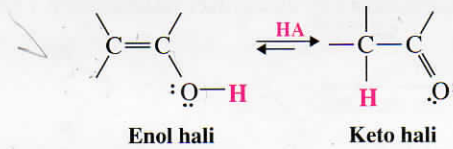


Bir **tautomerleşme** olarak bilinen bu tür bir çevrilme asit katalizlidir ve aşağıdaki yol-
la olur:



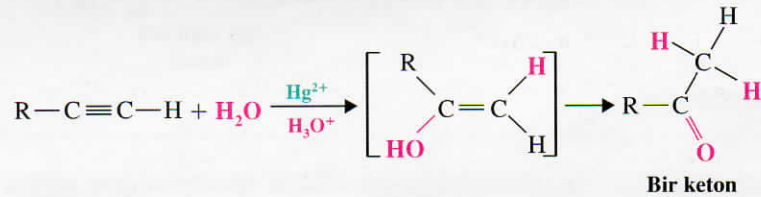
Vinilik alkol, ikili bağına bir proton alarak bir katyonik ara ürün oluşturur ve bu ara ürün de daha sonra oksijeninden bir proton kaybederek bir keton verir.

Vinilik alkollere çoğu kez **enoller** denir (alkenin *-en* eki, artı alkolün *-al* eki). Çevrilme ürünü genellikle ketondur ve bu çevrilmeler **keto-enol tautomerleşmeleri** olarak bilinir.

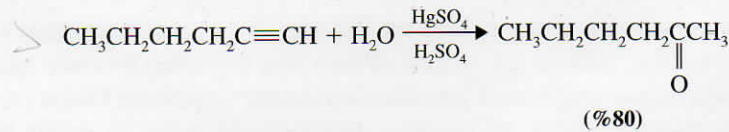
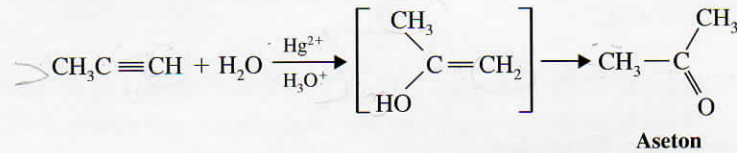


Bu olay daha ayrıntılı olarak Altbölüm 17.2'de incelenecektir.

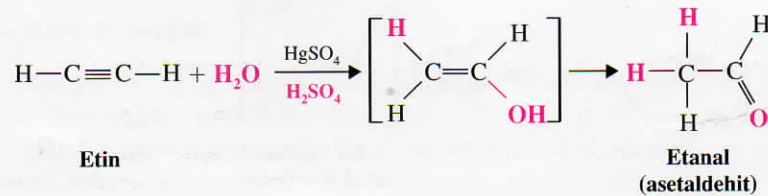
Alkinlere su katılması Markovnikov kuralını izler—hidrojen atomu en fazla sayıda hidrojeni olan karbon atomuna bağlanır. Bundan dolayı, etin (asetilen) dışındaki uç alkinlere su katıldığında ürün, aldehitten daha çok ketondur.



Bu tür keton sentezleri için iki örnek aşağıdadır:



Etinin kendisi su katılmasına uğradığında, ürün bir aldehittir.



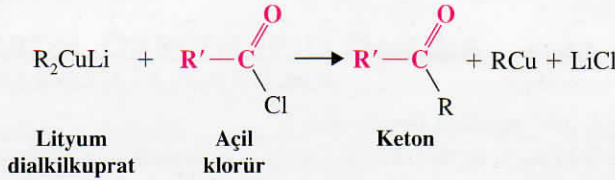
Bu yöntem etanalın ticari üretiminde önemlidir.

Ketonların hazırlanması için diğer iki yöntem, şimdi tartışılacağı gibi, organometalik bileşiklerin kullanımına dayanır.

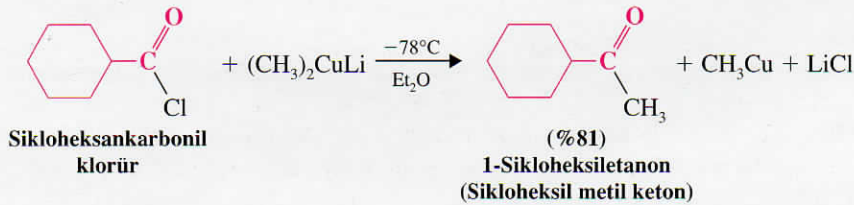
16.5C Lityum Dialkilkupratlardan Ketonlar

Bir lityum dialkilkupratın eter çözeltisi, bir açıl klorürle -78°C 'da etkileştirildiğinde ürün bir ketondur. Bu keton sentezi, Corey-Posner, Whitesides–House alkan sentezinin bir değişimidir (Altbölüm 12.9).

Genel Tepkime



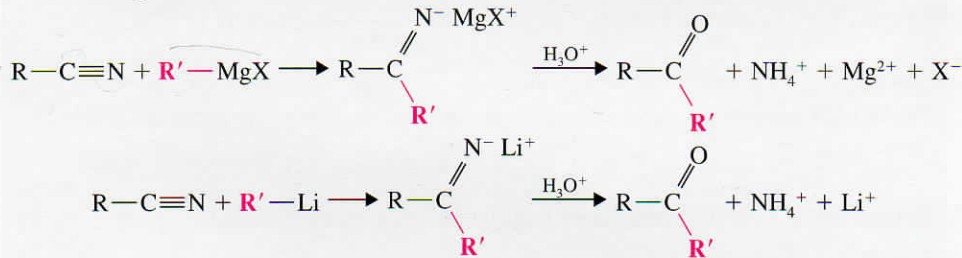
Özel Örnek



16.5D Nitrillerden Ketonlar

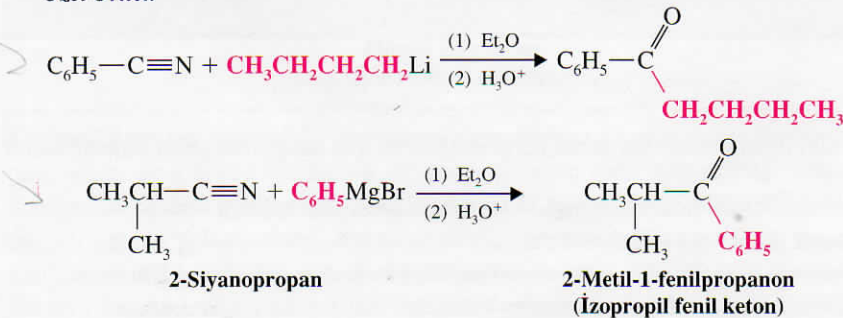
Bir nitrilin ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$) Grignard reaktifi veya organolityum reaktifi ile etkileştirilmesi ve ardından hidrolizi bir keton verir.

Genel Tepkimeler

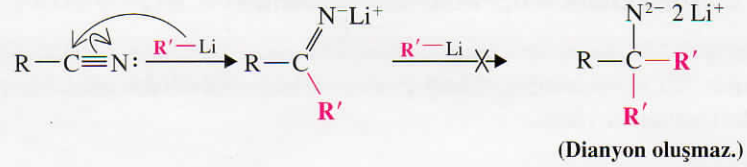


Asidik hidroliz basamağının mekanizması Altbölüm 16.8'de göreceğimiz imin oluşumu için olanın tersidir.

Özel Örnek



Nitril bir üçlü bağa sahip olsa bile, Grignard veya lityum reaktifinin katılması yalnızca bir kere gerçekleşir. Bunun nedeni: Eğer katılma iki kez olsaydı, azot atomu iki negatif yükü yüklenenecekti.



► Örnek Problem

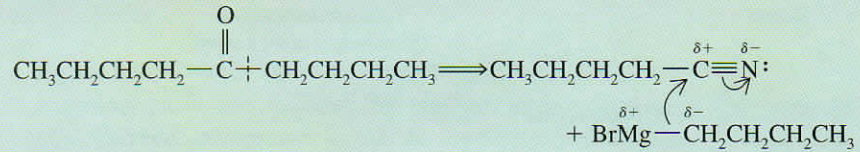
Çok Basamaklı bir Sentezin Gösterilişi:

Başlangıç organik bileşiği olarak yalnızca 1-bütanol kullanarak 5-nonanonun sentezini tasarlayınız.

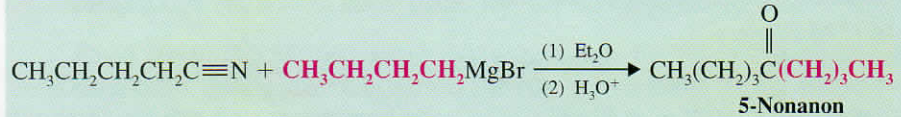
Cevap

5-Nonanon, bütilmagnezyum bromürün aşağıdaki nitrile katılmasıyla sentezlenebilir.

Analiz



Sentez



Nitril, bütıl bromür ve sodyum siyanürden bir S_N2 tepkimesiyle sentezlenebilir.



Bütıl bromür, Grignard reaktifinin hazırlanmasında da kullanılabilir.



Ve, son olarak bütıl bromür, 1-bütanolden hazırlanabilir.



Problem 16.4 ► Aşağıdaki tepkimelerin her birini gerçekleştirmek için hangi reaktifleri kullanırdınız?

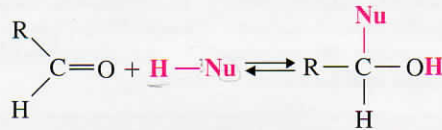
- Benzen $\longrightarrow$ bromobenzen $\longrightarrow$ fenilmagnezyum bromür $\longrightarrow$ benzil alkol $\longrightarrow$ benzaldehit
- Toluen $\longrightarrow$ benzoik asit $\longrightarrow$ benzoil klorür $\longrightarrow$ benzaldehit
- Etil bromür $\longrightarrow$ 1-bütin $\longrightarrow$ bütanon

- (d) 2-Bütin $\longrightarrow$ bütanon
 (e) 1-Feniletanol $\longrightarrow$ asetofenon
 (f) Benzen $\longrightarrow$ asetofenon
 (g) Benzoil klorür $\longrightarrow$ asetofenon
 (h) Benzoik asit $\longrightarrow$ asetofenon
 (i) Benzil bromür $\longrightarrow$ $C_6H_5CH_2CN \longrightarrow$ 1-fenil-2-bütanon
 (j) $C_6H_5CH_2CN \longrightarrow$ 2-feniletanol
 (k) $CH_3(CH_2)_4CO_2CH_3 \longrightarrow$ heksanal

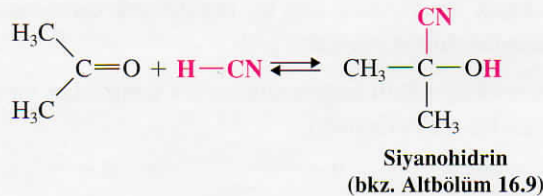
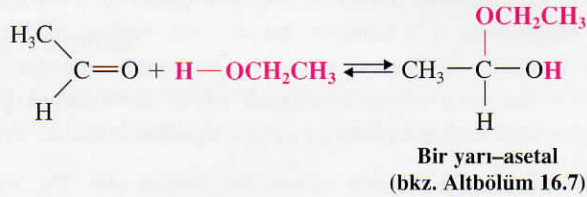
16.6 KARBON-OKSİJEN İKİLİ BAĞINA NÜKLEOFİLİK KATILMA

Aldehit ve ketonların en karakteristik tepkimesi karbon-oksijen ikili bağına nükleofilik katılma.

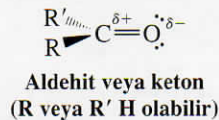
Genel Tepkime



Özel Örnek



Aldehit ve ketonlar, Altbölüm 12.1’de tartıştığımız ve aşağıda gösterilen yapısal özelliklerinden dolayı özellikle nükleofilik katılmaya yatkındır.

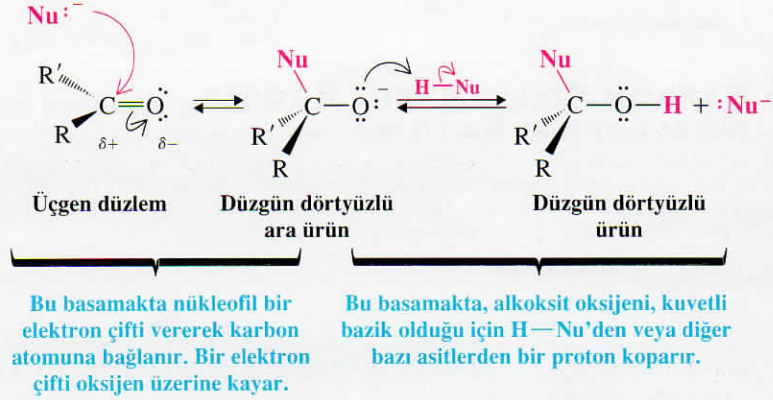


Karbonil karbonu etrafındaki grupların üçgen düzlem düzenlenmesi, karbonil karbonunun, alttan veya üstten olabilecek bir atağa nispeten daha açık olacağı anlamına gelir. Karbonilin karbon atomundaki pozitif yük onun özellikle bir nükleofilin atağına karşı duyarlı olduğu anlamındadır. Karbonil oksijen atomundaki negatif yük ise nükleofilik katılmanın asit katalizlere daha yatkın olduğu anlamına gelir. Bu yüzden, karbon oksijen ikili bağına nükleofilik katılma iki genel yoldan birine göre meydana gelir.

1. Reaktif kuvvetli nükleofil (Nu) olduğunda, katılma, üçgen düzlemsel aldehit veya ketonu düzgün dörtyüzlü ürüne dönüştürerek, genellikle aşağıdaki yolla oluşur.

Tepkime için Bir Mekanizma

Kuvvetli bir Nükleofilin Aldehit veya Ketona Katılması



Bu tür katılmalarda nükleofil, elektron çiftlerini, karbonilin karbon atomuna bir bağ oluşturmak için kullanır. Bu olurken, karbon oksijen π bağındaki elektron çifti karbonil oksijenine kayar ve karbonun melezleşme şekli sp^2 'den sp^3 'e değişir. **Bu basamağın en önemli yönü, karbonil oksijen atomunun, karbon oksijen ikili bağının elektron çiftini üzerine alabilme yeteneğidir.**

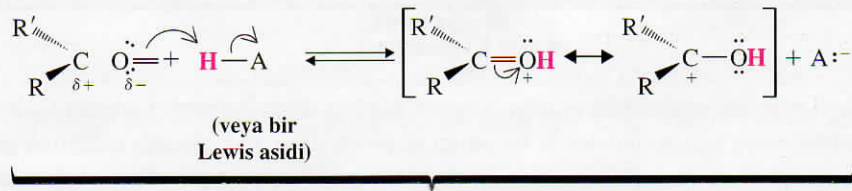
İkinci basamakta oksijen atomu bir proton alır. Bu, oksijen atomunun şimdi daha bazık olmasından; tam bir negatif yük taşımasından ve bir alkoksit iyonu olmasından dolayı meydana gelir.

2. Karbon–oksijen ikili bağına nükleofilik katılmaları yürüten ikinci mekanizma asit katalizli bir mekanizmadır.

Tepkime için Bir Mekanizma

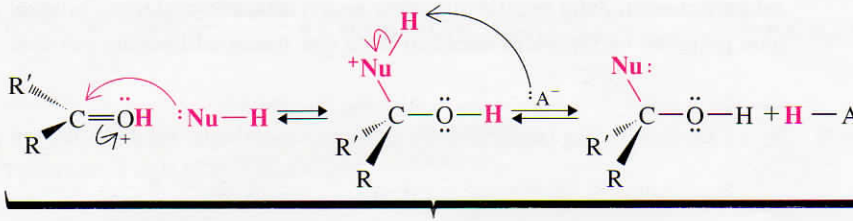
Bir Aldehit veya Ketona Asit Katalizli Nükleofilik Katılma

1. Basamak



Bu basamakta, karbonil oksijeninin bir elektron çifti asitten bir proton alarak (veya Lewis asiti ile birleşerek) bir oksonyum katyonu üretir. Oksonyum katyonunun karbonu, nükleofilik ataka karşı başlangıç ketonunun karbonil karbonundan daha hassastır.

2. Basamak



Bu iki basamağın ilkinde, oksonyum katyonu, nükleofilin elektron çiftini üzerine alır. İkinci basamakta ise bir baz, pozitif yüklü atomdan bir proton uzaklaştırır ve asit tekrar açığa çıkar.

Bu mekanizma, karbonil bileşiği *zayıf nükleofiller* varlığında *kuvvetli asitlerle* etkileştirildiğinde işler. İlk basamakta bu asit, karbonil oksijen atomunun bir elektron çiftine bir proton verir. Oluşan protonlanmış karbonil bileşiği yani **oksonyum katyonu**, karbonil karbon atomunun protonlanmamış bileşiktekine göre daha fazla pozitif yük taşıması nedeniyle, karbonil karbonu üzerinden nükleofilin atağına karşı oldukça etkindir.



Üç kovalent bağ yapan pozitif yüklü bir oksijen atomu içeren bileşik bir oksonyum katyonudur.

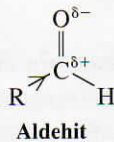
16.6A Karbon-Oksijen İkili Bağına Olan Nükleofilik Katılmaların Geri Dönüşebilirliği

Karbon-oksijen ikili bağına olan nükleofilik katılmaların bir çoğu geri dönüşümlüdür; bu yüzden bu tepkimelerin toplam sonucu dengeye bağlıdır. Bu davranış, karbon-karbon ikili bağına olan elektrofilik katılmaların bir çoğuna ve doymuş karbon atomlarındaki nükleofilik yer değiştirmelere göre oldukça terstir. Bu ikinci tepkimeler esas itibarıyla geri dönüşümlü değildir ve toplam sonuçlar bağlı tepkime hızlarının bir fonksiyonudur.

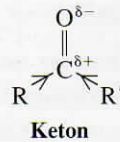
16.6B Bağlı Etkinlik: Ketonlara karşı Aldehitler

Genel olarak, **nükleofilik yer değiştirmelerde aldehitler ketonlardan daha etkindir**. Sterik ve elektronik etkenlerin ikisi de aldehitleri destekler. Gruplardan birinin küçük hidrojen atomu olmasıyla, aldehitten oluşacak düzgün dörtyüzlü ürünün merkez karbon atomu daha az kalabalık ve ürün kararlı olacaktır. Bu yüzden, dengede ürünün oluşumu tercih edilir. Ketonlarda ise, karbonil karbonuna bağlı iki alkil grubu, düzgün dörtyüzlü üründe daha fazla sterik kalabalığa neden olur ve onu daha az kararlı yapar. Bu yüzden, dengede daha küçük derişimlerde ürün vardır.

Alkil grupları elektron verici olduklarından **aldehitler, elektronik yönden de ketonlardan daha etkindir**. Aldehitler, karbonil karbon atomlarındaki pozitif yükü kısmen nötralize eden ve böylece kararlı yapan yalnız bir tane elektron verici gruba sahiptir. Ketonlar, iki elektron verici gruba sahiptir ve çok daha kararlıdır. Ketonun (tepkimeye giren) ürünlerine kıyasla daha kararlı oluşu, ketondan düzgün dörtyüzlü ürünün oluşumunda denge sabitinin daha küçük olduğu ve bu tepkimenin daha az yeğlendiği anlamına gelir.



Karbonil karbonu çok daha pozitif.

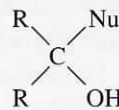


Karbonil karbonu daha az pozitif.

Bu açıdan bile, elektron-çeken gruplar (örneğin, $-\text{CF}_3$ veya CCl_3 grupları) karbonil karbonunun daha pozitif olmasına neden olur (ve başlangıç bileşiği daha az kararlı hale gelir) ve katılma tepkimesinin daha çok tercih edilmesine yol açar.

16.6C Katılma Ürünlerinin Sonraki Tepkimeleri

Karbon-oksijen bağına nükleofilik katılma, kullandığımız tepkime koşullarında daha kararlı ürünün oluşumuna yol açabilir. Eğer böyleyse, biz daha sonra, aşağıdaki genel yapıda ürünler elde edebiliriz.



Diğer tepkimelerde, başlangıçta oluşan ürün kararsız olabilir ve ürün, anında peşisıra tepkimelere girebilir. Bununla birlikte, başlangıç katılma ürünü kararlı olsa bile, tepkime koşullarını değiştirerek takip eden tepkimelerin oluşumunu özellikle sağlayabiliriz. Özel tepkimeleri öğrenmeye başladığımızda, genel bir ardışık tepkime olan *ayrılma tepkimesini*, özellikle *su ayrılmasını* göreceğiz.

Problem 16.5 ➤ Bir aldehit veya ketonun bir Grignard reaktifiyle (Altbölüm 12.8) tepkimesi karbon-oksijen ikili bağına bir nükleofilik katılmadır. (a) Nükleofil nedir? (b) Grignard reaktifinin magnezyum kısmı bu tepkimede önemli bir görev yapar. Bu görev nedir? (c) Başlangıçta hangi ürün oluşur? (d) Su ilave edildiğinde oluşan ürün nedir?

Problem 16.6 ➤ Aldehit ve ketonların LiAlH_4 ve NaBH_4 (Altbölüm 12.3) ile tepkimeleri karbonil grubuna nükleofilik katılmalardır. Bu tepkimelerde nükleofil nedir?

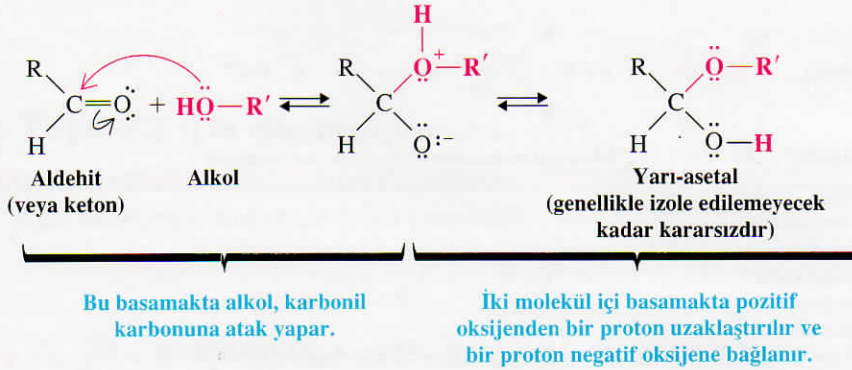
16.7 ALKOLLERİN KATILMASI: YARI-ASETALLER VE ASETALLER

16.7A Yarı-asetaller

Aldehit veya ketonların bir alkolde çözülmesi bu iki bileşik arasında yavaş bir denge- nin kurulmasına ve **yarı-asetal** adı verilen yeni bir bileşiğin oluşmasına neden olur. Yarı-asetal aldehit veya ketonun karbonil karbonuna alkol oksijeninin nükleofilik katılmasının sonucudur.

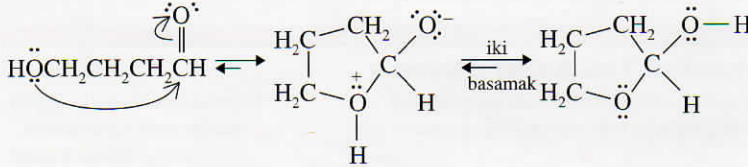
Tepkime için Bir Mekanizma

Yarı-asetal Oluşumu

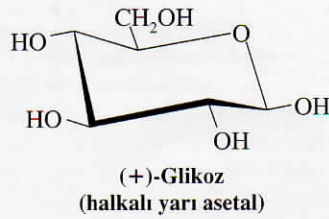


Bir yarı-asetalin kendine özgü yapısal özelliği —OH ve —OR gruplarının aynı karbon atomuna bağlı olmasıdır.

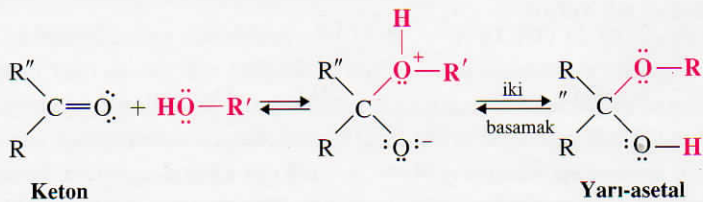
Açık zincirli yarı-asetallerin pek çoğu, elde edilebilmeleri için yeterli kararlılığa sahip değildir. Diğer yandan beş veya altı üyeli halkaya sahip halkalı yarı-asetaller genellikle çok daha kararlıdır.



Basit şekerlerin pek çoğu (Bölüm 22) başlıca halkalı yarı-asetal yapısında bulunur. Glikoz buna bir örnektir.



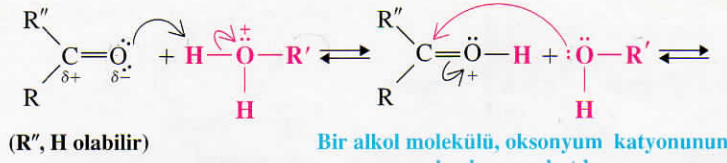
Ketonlar, bir alkolde çözüldüklerinde benzer tepkimelere girerler. Ürünler (açık zincirli bileşikler olduklarında bunlar da kararsızdır) bazen **yarı-ketaller** olarak adlandırılırlar, fakat bu kullanımı, IUPAC tarafından artık tavsiye edilmemektedir. Tercih edilen, onların da yarı-asetaller olarak adlandırılmalarıdır.



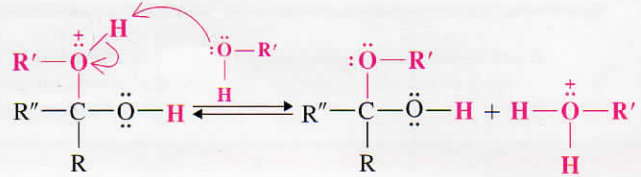
Yarı-asetallerin oluşumu asitler ve bazlarla katalizlenir.

Tepkime için Bir Mekanizma

Asit-Katalizli Yarı-Asetal Oluşumu

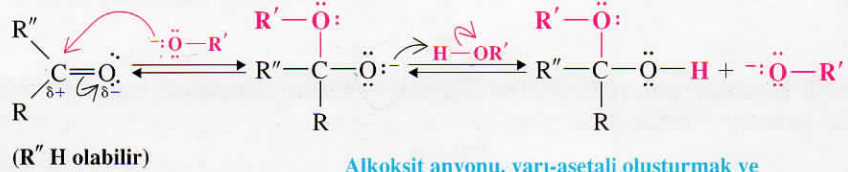


Aldehit ve ketonun oksijen atomunun protonlanması, karbonil karbonunu nükleofilik atağa karşı daha hassas yapar. [Protonlanmış alkol, alkolün (fazla miktarda var) HCl gibi bir asit katalizör ile tepkimesinden oluşur.]



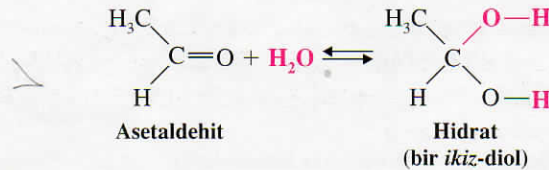
Tepkime için Mekanizma

Baz-katalizli Yarı-Asetal Oluşumu



Alkoksit anyonu bir nükleofil olarak davranır ve karbonil karbon atomuna atak yapar. Bir elektron çifti, yeni bir alkoksit anyonu oluşturarak oksijen atomu üzerine kayar.

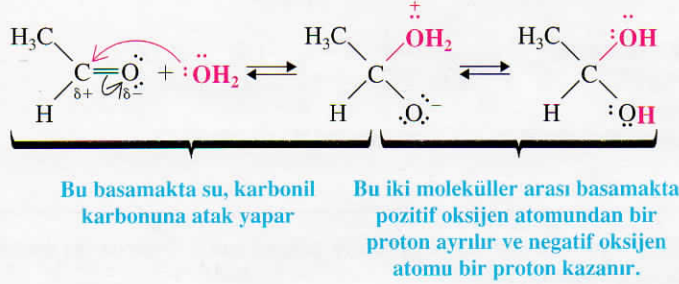
Aldehit Hidratlar: İkiz-Dioller Asetaldehit gibi bir aldehitin suda çözülmesi aldehit ile onun **hidratı** arasında bir dengenin kurulmasına neden olur. Bu hidrat gerçekte bir 1,1-dioldür ve *ikiz*-diol adı verilir.



İkiz-diol, aldehitin karbonil grubuna suyun nükleofilik katılmasından oluşur.

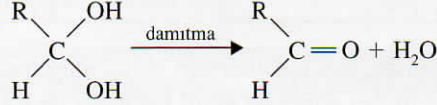
Tepkime için Mekanizma

Hidrat Oluşumu

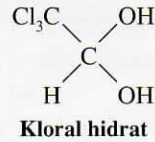


Bir çok ketona su katılmasında denge yeğlenmez, halbuki bazı aldehitler (örneğin formaldehit) sulu çözeltiler içerisinde başlıca *ikiz*-diol halindedir.

Oluştukları sulu çözeltilerden *ikiz*-diolleri izole etmek mümkün değildir. Örneğin, suyun buharlaştırılması, dengeyi sağa kaydırır ve *ikiz*-diol (veya hidrat), karbonil bileşiğine geri döner.



Kuvvetli elektron çekici grupların karbonil grubuna bağlı olduğu bileşikler kararlı *ikiz*-dioller oluşturabilirler. Kloral hidrat olarak adlandırılan bileşik buna bir örnektir.



Formaldehitin suda çözülmesiyle, başlıca *ikiz*-diol, $\text{CH}_2(\text{OH})_2$, içeren bir çözelti oluşur. Formaldehitten bu *ikiz*-diolün oluşumundaki basamakları gösteriniz.

◀ **Problem 16.7**

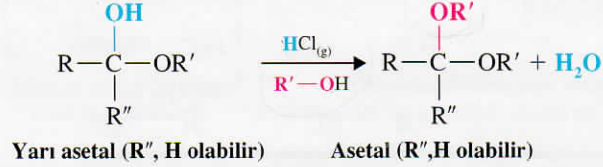
Aseton, normal ^{16}O yerine ^{18}O içeren suda (yani, H_2^{16}O yerine H_2^{18}O 'de)

◀ **Problem 16.8**

çözündüğünde, aseton kısa sürede ^{18}O kazanmaya başlar ve $\text{CH}_3\text{C}(^{18}\text{O})\text{CH}_3$ oluşur. Bu oksijeni etiketli asetonun oluşması eser miktardaki kuvvetli asitler ve kuvvetli bazlar (OH^- gibi) tarafından katalizlenir. Asit-katalizli ve baz-katalizli bu tepkimelerin her ikisini de açıklayan basamakları gösteriniz?

16.7B Asetaller

Eğer bir aldehitin (veya ketonun) alkol çözeltisini alır ve içinden az miktarda HCl gazı geçirirsek, yarı-asetal oluşur ve daha sonra ikinci bir tepkime meydana gelir. Yarı-asetal, eşdeğer miktarda ikinci bir mol alkol ile **asetal** (bazen **ketal** denir) oluşturmak üzere tepkimeye girer. Asetal, aynı karbon atomuna bağlı iki —OR grubuna sahiptir.



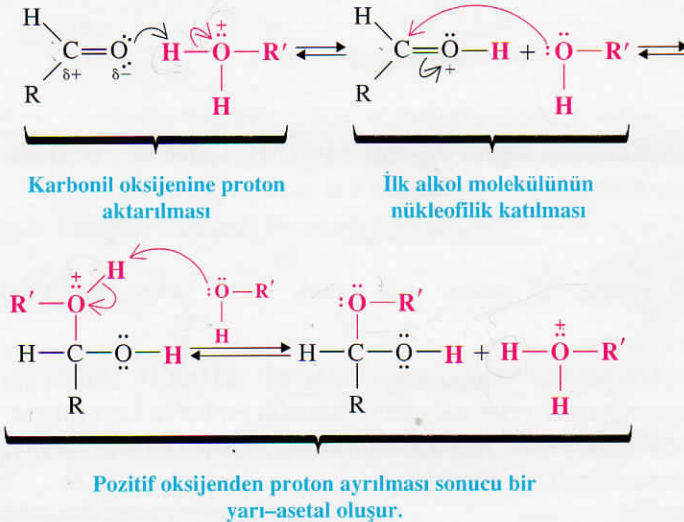
Problem 16.9 ➤ Aşağıda gösterilen yapı formülü sukroza (sofra şekeri) aittir. Sukroz iki asetal grubuna sahiptir. Bunları belirleyiniz.

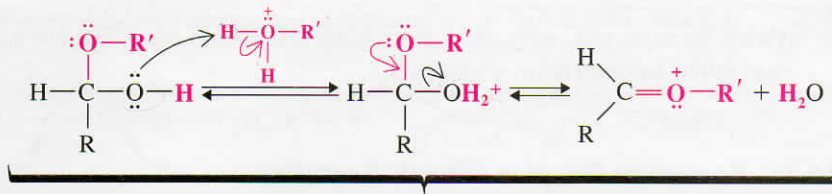


Asetal oluşum mekanizması, asit-katalizli yarı-asetal oluşumunu, daha sonra asit-katalizli su ayrılmasını ve ardından ikinci bir alkol katılması ile bir proton kaybını içerir.

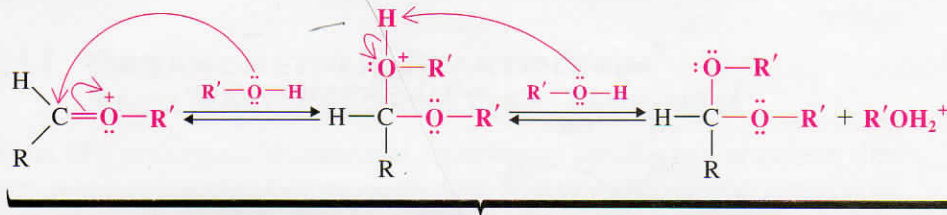
Tepkime için Bir Mekanizma

Asit-Katazli Asetal Oluşumu





Hidroasil grubunun protonlanması suyun ayrılmasına ve oldukça etkin olan oksonyum katyonunun oluşmasına yol açar.



İkinci bir alkol molekülünün oksonyum iyonunun karbonuna atak yapması ve bunun ardından bir protonun uzaklaştırılması asetali verir.

Benzaldehit ve metanolden, bir asit katalizör varlığında asetal oluşumu için ayrıntılı bir mekanizma yazınız.

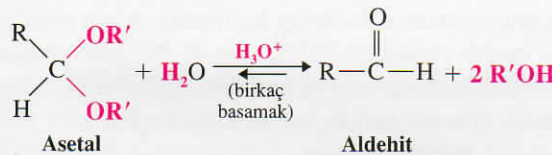
Problem 16.10

Bir aldehitten bir asetalin oluşumundaki bütün basamaklar tersinirdir. Eğer, bir aldehiti susuz bir alkolün aşırısında çözersek ve küçük bir miktar susuz asit (örneğin HCl gazı veya der. H_2SO_4) ilave edersek denge asetal oluşumu yönünü oldukça fazla tercih eder. Denge kurulduktan sonra asidi nötralize ederek ve aşırı alkolü buharlaştırarak asetali elde edebiliriz.

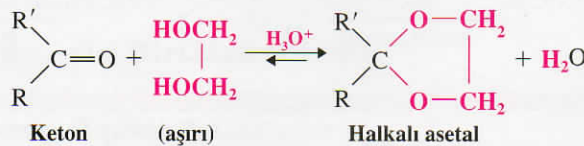
Eğer, asetali su içerisine koyar ve küçük bir miktar asit eklersek, tüm basamaklar geri döner. Bu şartlar altında (su fazlalığında) denge aldehitin oluşumunu yeğler. Asetal **hidrolize** uğrar.



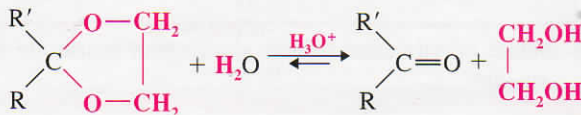
Denge şartları yarı-aseteller ve asetallerin oluşumunu ve hidrolizini yönetir.



Asetal oluşumu, ketonlar, basit alkoller ve HCl gazı ile etkileştirildiğinde tercih edilmez. Fakat halkalı asetal oluşumu, bir keton, 1,2-diolün aşırısıyla ve eser miktarda asit ile etkileştirildiğinde tercih edilir.



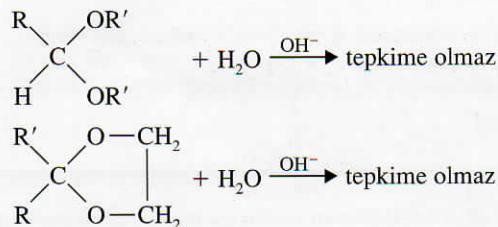
Bu tepkime de asetalin sulu asitle etkileştirilmesiyle geri döndürülebilir.



Problem 16.11 ➤ Aseton ve etilen glikolden, HCl gazı varlığında, halkalı asetal oluşum mekanizmasının bütün basamaklarını gösteriniz.

16.7C Koruyucu Gruplar Olarak Asetaller

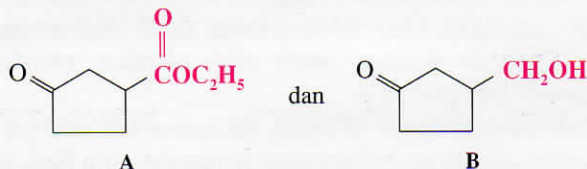
Asetaller, sulu asit içerisinde aldehitlere ve ketonlara hidroliz olmalarına karşın, *bazik çözeltilerde kararlıdır*.



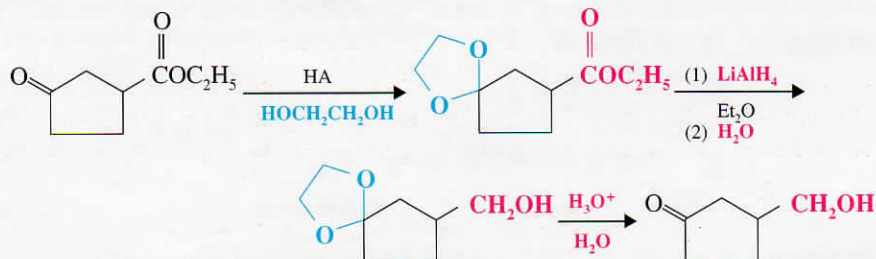
Koruyucu gruplar sentezler için stratejik aletlerdir.

Bu özellikten dolayı asetaller bize, **aldehit ve keton gruplarının bazik çözeltilerdeki istenmeyen tepkimelerden korunması** için kullanışlı bir yöntem sağlar. (Asetaller aslında *ikiz-dieterler*dir ve bağlara karşı etkinlikleri eterler gibi bağlı olarak oldukça azdır.) Bir aldehit veya ketonu bir asetale dönüştürebilir, molekülün başka bir yerinde bir tepkime gerçekleştirir ve daha sonra asetali sulu asitle hidroliz edebiliriz.

Bir örnek olarak, aşağıdaki dönüşüm problemini ele alalım.

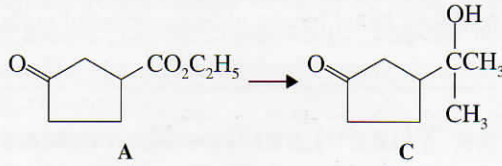


Keto grupları ester gruplarından daha kolay indirgenir. A'nın ester grubunu indirgeyebilen bir indirgeyici madde (örneğin LiAlH_4 veya H_2/Ni) keto grubunu da indirger. Fakat, eğer biz keto grubunu bir halkalı asetal grubuna dönüştürerek “korursak” (ester grubu tepkime vermez) bazik ortamda halkalı asetali etkilemeden ester grubunu indirgeyebiliriz. Ester indirgemesi bitirdikten sonra, halkalı asetali hidroliz edebilir ve arzuladığımız ürünü, **B** yi, elde edebiliriz.



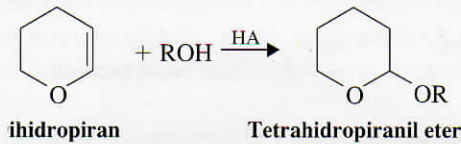
Problem 16.12 ➤ Eğer A, halkalı asetale çevrilmeden lityum alüminyum hidrür ile etkileştirilseydi hangi ürün elde edilirdi?

(a) Aşağıdaki dönüşümü yapabilmek için bir halkalı asetali nasıl kullanabileceğini- **Problem 16.13**
zi gösteriniz.

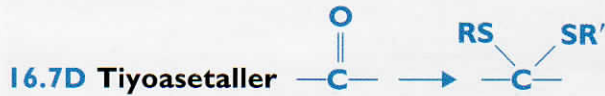


(b) Metilmagnezyum bromürün doğrudan A'ya katılması neden C'yi oluşturmada başarısız olur?

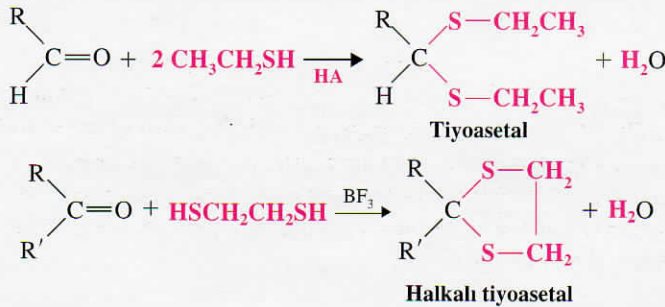
Dihidropiran, eser miktarda susuz HCl veya H₂SO₄ varlığında bir alkolle kolayca **Problem 16.14**
tepkimeye girerek bir tetrahidropironil (THP) eter oluşturur.



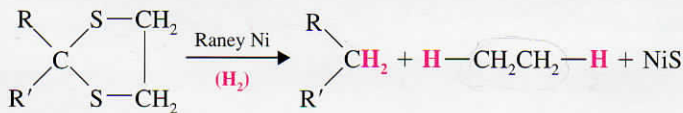
(a) Bu tepkime için uygun bir mekanizma yazınız. (b) Tetrahidropiranil eterler sulu bazlarda kararlıdır fakat sulu asitlerde hızla hidrolize uğrayarak başlangıç alkolünü ve diğer bir bileşiği verirler. Açıklayınız. (Diğer bileşik nedir?) (c) Tetrahidropiranil grubu alkol ve fenoller için koruyucu grup olarak kullanılabilir. 4-Kloro-1-bütanol ile başlayarak yapılan 5-metil-1,5-heksandiol sentezinde bu grubu nasıl kullanabileceğinizi gösteriniz.



Aldehitler ve ketonlar tiyollerle tepkimeye girerek tiyoasetalleri oluştururlar.



Tiyoasetaller Raney nikeli ile tepkimeye girerek hidrokarbonları verdiklerinden organik sentezlerde önemlidirler. Raney nikeli, soğurulmuş hidrojen içeren özel bir nikel katalizördür. Bu tepkimeler (yani tiyoasetal oluşumu ve bunun ardından “kükürtün giderilmesi”) aldehit ve ketonların karbonil gruplarının —CH₂— gruplarına

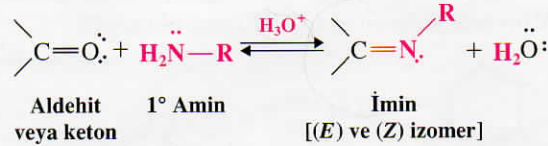


dönüştürülmesi için bize ek bir yöntem sağlar. Öğrendiğimiz diğer yöntem **Clemmensen indirgemesidir** (Alt bölüm 15.9). Alt bölüm 16.8B’de ise bunun **Wolff-Kishner indirgemesiyle** nasıl sağlanabileceğini göreceğiz.

Problem 16.15 ➤ (a) Sikloheksanonun sikloheksanole (b) benzaldehitin toluene dönüştürülmesinde tiyoasetal oluşumu ve Raney Nikel kükürt gidermesini nasıl kullanabileceğinizi gösteriniz.

16.8 AMONYAK TÜREVLERİNİN KATILMASI

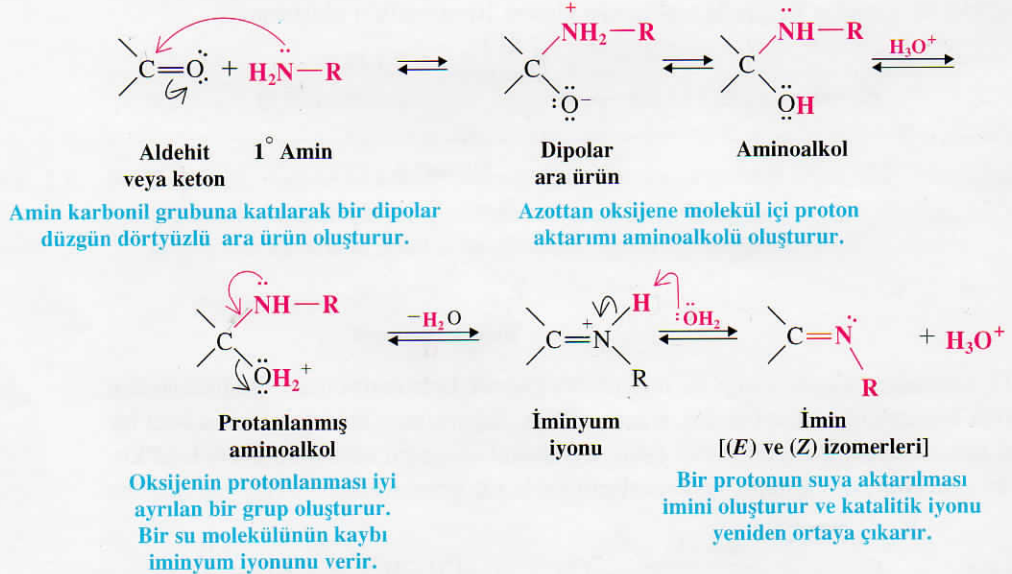
Aldehitler ve ketonlar birincil aminlerle (RNH_2) tepkime vererek **iminler** ($\text{RCH}=\text{NR}$ veya $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$) diye adlandırılan karbon-azot ikili bağına sahip bileşikler oluştururlar. Tepkime asitle katalizlenir ve ürün (*E*) ve (*Z*) izomerlerinin bir karışımı olarak oluşabilir.



İmin oluşumu çok düşük ve çok yüksek pH'de yavaştır ve genel olarak pH 4 ve 5 arasında en hızlı gerçekleşir. Eğer imin oluşumu için önerilen mekanizma dikkate alınırsa neden asit katalizörün gerekli olduğunu anlayabiliriz. Önemli basamak, protonlanmış alkolün bir su molekülü kaybederek iminyum iyonu haline geldiği basamaktır. Asit, alkol grubunu protonlayarak, zayıf bir ayrılan grubu ($-\text{OH}$ grubu) iyi bir ayrılan gruba ($-\text{OH}_2^+$ grubu) çevirir.

Tepkime için Mekanizma

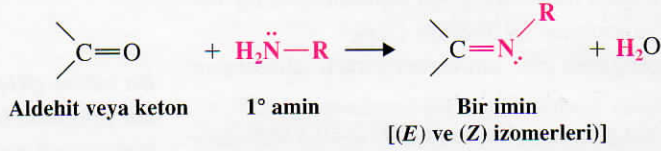
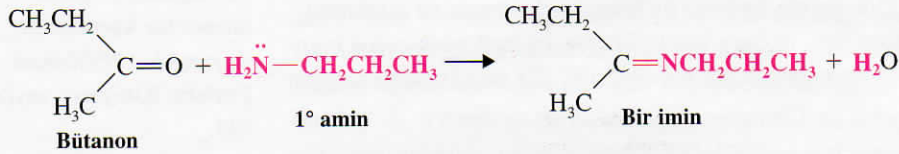
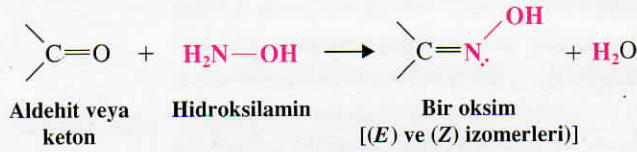
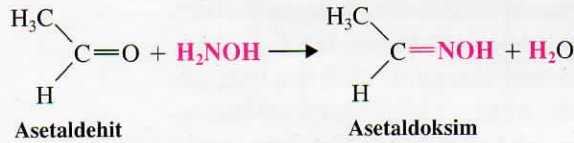
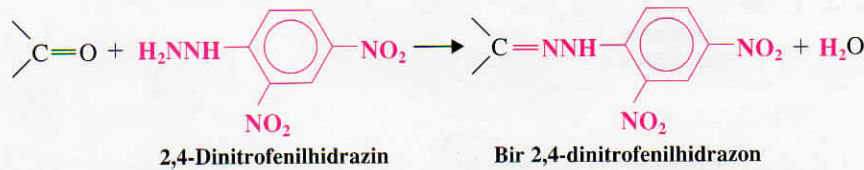
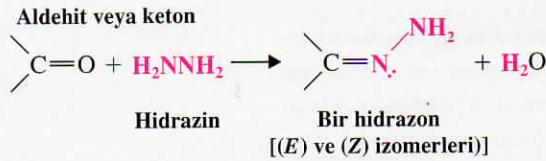
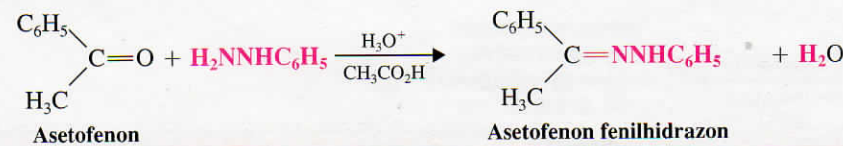
İmin Oluşumu



Eğer hidronyum iyonu derişimi çok yüksekse tepkime daha yavaş ilerler, çünkü, aminin kendisi önemli oranda protonlanır ve bu da ilk basamakta gerekli nükleofil derişimini azaltacak bir etkidir. Hidronyum iyon derişimi çok az ise, tepkime yine yavaşlar çünkü, pro-

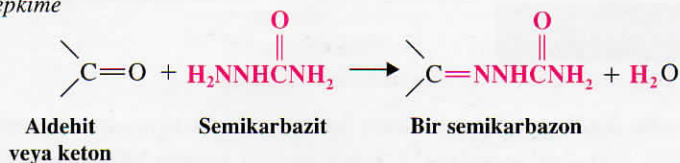
tonlanmış aminoalkol derişimi azalır. pH 4 ve pH 5 arasındaki bir pH en uygun olanıdır.

İmin oluşumu, bir çok biyokimyasal tepkimede de meydana gelir, çünkü enzimler, genellikle bir aldehit veya keton ile olan tepkimelerinde —NH_2 gruplarını kullanırlar. Bir imin bağının oluşumu, görme süreci sırasında meydana gelen tepkimelerin bir basamağında da önemlidir (bkz. “Görmenin Fotokimyası” Altbölüm 13.9)

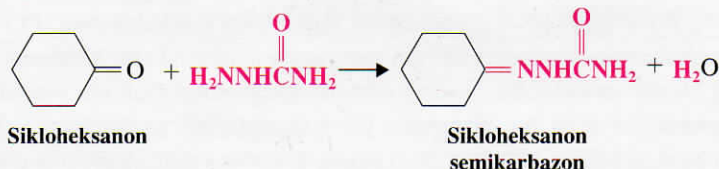
Çizelge 16.2 Aldehitler ve Ketonların Amonyak Türevleriyle Tepkimeleri**1. Birincil Aminlerle Tepkimesi***Genel Tepkime**Özel Örnek***2. Hidroksilamin ile Tepkimesi***Genel Tepkime**Özel Örnek***3. Hidrazin, Fenilhidrazin ve 2,4-Dinitrofenilhidrazin ile Tepkimeleri***Genel Tepkimeler**Özel Örnek*

Çizelge 16.2 (devam ediyor)**3. Semikarbazit ile Tepkimesi**

Genel Tepkime



Özel Örnek



Wolff-Kishner indirgemesi, eğer dimetilsülfoksit çözücü olarak kullanılırsa, çok daha düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilebilir.

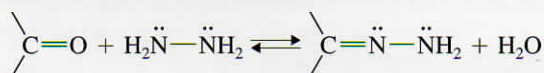
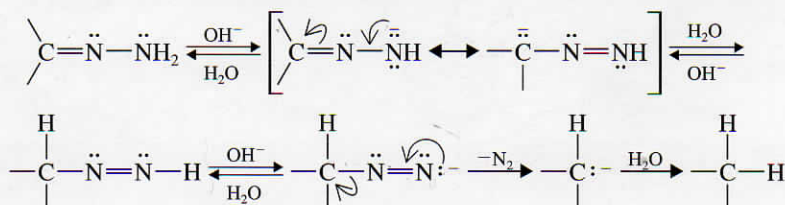
Wolff-Kishner indirgemesi, Clemmensen indirgemesi (Altbölüm 15.9) ve tiyoasetallerin indirgenmesini (Altbölüm 16.7D) tamamlar, çünkü bu üç tepkimenin hepsi $\text{C}=\text{O}$ grubunu $-\text{CH}_2-$ grubuna dönüştürür. Clemmensen indirgemesi kuvvetli

asidik ortamda gerçekleştirilir ve bazlara duyarlı bileşikler için kullanılabilir. Wolff-Kishner indirgemesi kuvvetli bazik çözeltilerde yapılır ve asitlere duyarlı bileşikler için kullanılabilir. Tiyoasetallerin indirgenmesi ise nötr çözeltilerde yapılır ve hem asit hem de bazlara duyarlı bileşikler için kullanılabilir.

Wolff-Kishner indirgemesinin mekanizması aşağıdaki gibidir. İlk basamak hidrazon oluşumudur. Daha sonra kuvvetli baz, hidrazonun $\text{CH}-\text{N}=\text{NH}$ yapılı yeni bir türeve tautomerleşmesine yol açar. Bu türev, sonra, azot molekülünün baz-katalizli ayrılmasına uğrar. Özellikle kararlı azot molekülünün kaybedilişi tepkime için bir itici güç sağlar.



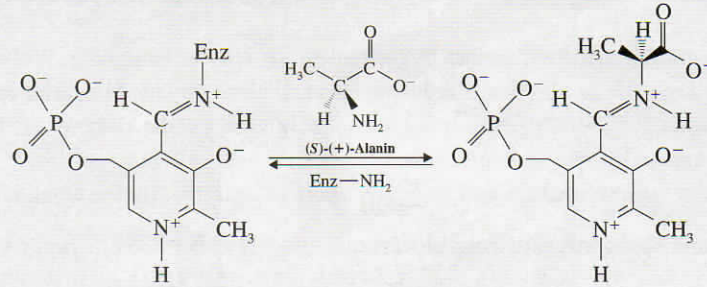
Aldehit ve keton karbonillerinin $-\text{CH}_2-$ grubuna indirgenmesi için araçlar.

Tepkime için Bir Mekanizma**Aldehitler ve Ketonların Wolf-Kishner İndirgenmesi****1. Basamak Hidrozon oluşumu.****2. Basamak Baz-katalizli tautomerleşme ve azot molekülünün ayrılışı.**

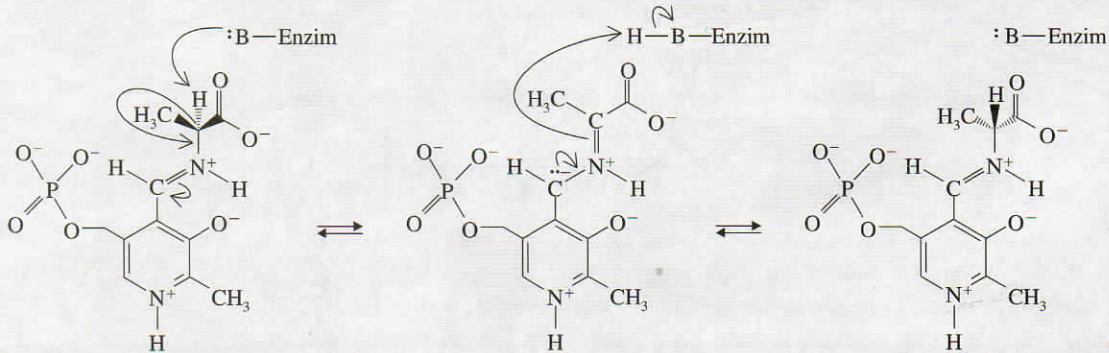
Piridoksal Fosfat

Piridoksal Fosfat (PLP), α -amino asitlerin önemli pek çok tepkimesine katılan biyolojik bir moleküldür (bkz. bölüm açılışı). Substrat ve özel enzime bağlı olarak PLP; amino ve keto gruplarının birbirine dönüşümü, dekarboksilleme, stereokimyasal olarak tersine dönme, ayrılma ve yer değiştirmeye sonuçlanacak tepkimeleri katalizleyebilir. PLP ile katalizlenen bu tepkimelerin tümünde, PLP'nin görevi geri dönüşümlü bir elektron çifti kabul edicisi olarak hizmet etmektir. Bu işlevinin özel bir örneği olarak PLP'nin yer aldığı bir rasemleşme tepkimesini ele alalım. Bakteriler, hücre duvarlarının yapımı için (*R*)-(-)-alanine (D-alanin olarak da bilinir, Altbölüm 24.2) ihtiyaç duyarlar. Fakat, alaninin en çok bulunan şekli, enantiyomer (*S*)-(+)-alanindir (veya L-alanin). Hücre duvarı sentezi için gerekli olan (*R*) enantiyomeri elde etmek için bakteriler, alaninin rasemik karışımının oluşumunu katalizlemek, böylece (*R*)-(-)-alanin elde etmek için alanin rasemaz adlı bir enzimi kullanırlar.

PLP'nin dahil olduğu enzimatik tepkimelerde ilk basamak, PLP'nin enzime bağlı olduğu imin bağının, PLP ile amino substrat arasındaki imin bağına dönüşümünü içerir. Burada (*S*)-(+)-alanin ile bu işlem görülmektedir.



Sonraki basamak enzimin içerisindeki bazik bir grubun etkisiyle alaninin α -karbonundan bir protonun uzaklaştırılmasını içerir. Bu anyonun oluşumu, PLP'deki pozitif yüklü piridin halkası, bir elektron çifti alıcısı olarak hizmet ettiğinden mümkün olan bir işlemdir (bkz. Problem 16.B2). Bu konjuge karbanyon ara ürünün oluşumu, alaninin α -karbonundaki kiralliğin kaybolmasına yol açar. Bunun ardından, üçgen düzlemsel α -karbon ara ürünün (diğer yüzünden) yeniden protonlanması alaninin rasemlenmesiyle sonuçlanır. Rasemlenmiş amino asidin ortaya çıkışı imin bağının, tekrar enzimin amino grubuna geri dönmesiyle meydana gelir (ilk basamağın tersi olan hidroliz basamağı yukarıda gösterilmektedir).

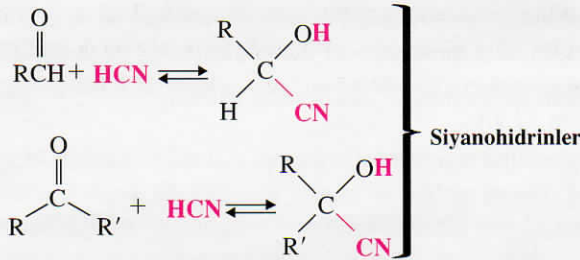


Problem 16.B1 ➤ Bir enzim bağlı PLP imininin, alanin gibi bir substrat bağlı PLP iminine nasıl dönüşebileceğini gösteren bir mekanizma yazınız.

Problem 16.B2 ➤ Alaninin rasemleşmesinde α -karbanyonun, piridin halkasının konjugasyonuyla nasıl kararlı kılındığını gösteren rezonans yapılarını yazınız.

16.9 HİDROJEN SİYANÜR KATILMASI

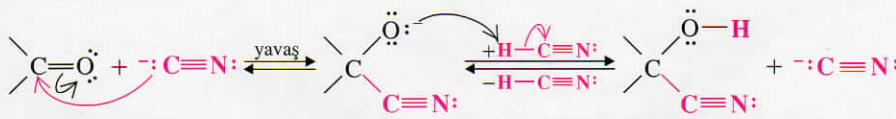
Hidrojen siyanür, aldehitlerin ve ketonların birçoğunun karbonil grubuna katılarak **siyanohidrinler** denilen bileşikler oluşturur. Karbonil grubunun oldukça fazla engellenmiş olduğu ketonlar bu tepkimeye girmezler.



Hidrojen siyanürün kendisinin katılması oldukça yavaş olur, çünkü HCN zayıf bir nükleofil kaynağıdır. Potasyum siyanürün veya zayıf asit olan HCN'den siyanür iyonları üretecek bir bazın katılması tepkimenin hızında önemli artışlara neden olur. Bu etki, İngiliz kimyacı Arthur Lapworth tarafından 1903 yılında keşfedildi ve onun HCN katılması üzerindeki bu çalışmaları, Lapworth'u organik kimyanın mekaniistik görüş öncülerinden birisi yaptı. Lapworth, katılmanın iyonik yapıda olduğunu varsaydı (13 yıl sonraki Lewis ve Kössel'in bağ teorileri dikkate alındığında önemli bir görüş). Lapworth, "siyanohidrinlerin oluşumunun, negatif siyanür iyonlarının karbonil ile nispeten yavaş olarak birleşmesi, ve bunun ardından, neredeyse aniden kompleksin hidrojenle birleşmesi şeklinde gösterilebileceğini" önerdi*.

Tepkime için Bir Mekanizma

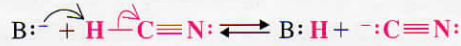
Siyanohidrin Oluşumu



* Lapworth, A. J. Chem. Soc. **1903**, 83, 995 – 1005. Lapworth,'un çalışmasıyla ilgili güzel bir derleme için bkz. Saltzman, M. J. Chem. Educ. **1972**, 49, 750-752.

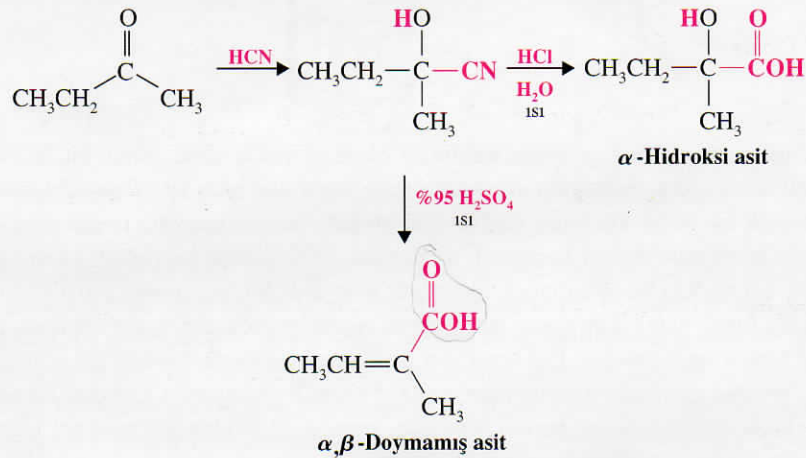
Siyanür iyonu, daha kuvvetli bir nükleofil olduğundan, karbonil karbonuna HCN'nin kendisinden çok daha hızlı atak yapabilir ve bu onun katalitik etkisinin kaynağıdır. Siyanür iyonunun katılması bir kere olunca, ara ürünün kuvvetli bazik alkoksit oksijen atomu, ortamda var olan herhangi bir asitten bir proton koparır. Eğer bu asit HCN ise, bu basamak siyanür iyonunu tekrar üretir.

Siyanür iyonundan daha kuvvetli olan bazlar, bu tepkimeyi, HCN'yi ($pK_a \approx 9$) bir asit-baz tepkimesiyle siyanür iyonuna dönüştürerek katalizlerler.

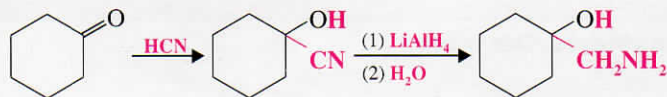


Sıvı hidrojen siyanür bu tepkime için kullanılabilir (HCN oda sıcaklığında gazdır), fakat HCN çok zehirli ve uçucu olduğundan tepkime ortamında oluşturulması daha güvenlidir. Bu, aldehit veya ketonun sulu sodyum siyanür ile karıştırılması ve sonra karışıma yavaşça sülfürik asit katılmasıyla yapılabilir. **Bununla beraber, bu işlemde bile büyük özen gösterilmeli ve tepkime çok etkin bir çeker ocakta yürütülmelidir.**

Siyanohidrinler organik sentezlerde yararlı ara ürünlerdir. Kullanılan şartlara bağlı olarak, asidik hidroliz siyanohidrinleri α -hidroksi asitlere ya da α,β -doymamış asitlere dönüştürür. (Bu hidrolizin mekanizması Altbölüm 18.8H'de tartışılacaktır.) Siyanohidrinlerden α -hidroksi asitlerin hazırlanması basit şekerlerin Kiliani-Fischer sentezinin bir kısmıdır (Altbölüm 22.9A).



Lityum alüminyum hidrür ile bir siyanohidrinin indirgenmesi bir β -aminoalkol verir.

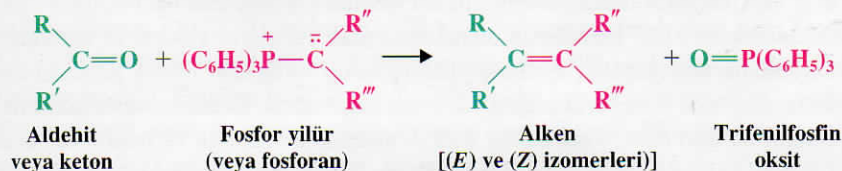


Problem 16.16

- (a) Asetaldehitten çıkarak, bir siyanohidrin ara ürünü üzerinden laktik asiti ($\text{CH}_3\text{CHOHCO}_2\text{H}$) nasıl hazırlayabileceğinizi gösteriniz. (b) Laktik asitin hangi stereoizomerini elde etmeyi umuyorsunuz?

16.10 YILÜRLERİN KATILMASI: WITTIG TEPKİMESİ

Aldehit ve ketonlar fosfor yilürlerle tepkimeye girerek *alkenleri* ve trifenilfosfin oksiti verirler. (Bir yilür, pozitif bir heteroatoma bitişik bir negatif karbonu olan nötr bir moleküldür). Fosfor yilürler fosforanlar olarak da bilinirler.

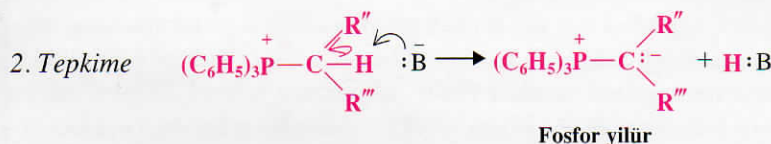
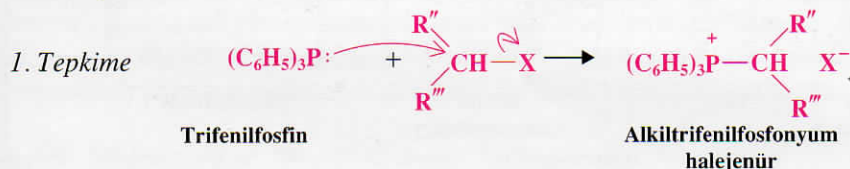


Wittig tepkimesi olarak bilinen bu tepkimenin alkenlerin sentezi için önemli bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Wittig tepkimesi çok çeşitli bileşiklere uygulanabilir ve sonuçta (E) ve (Z) izomerlerin bir karışımı oluşmasına rağmen, *üründeki ikili bağın yerinde herhangi bir belirsizlik olmadığından* diğer alken sentezlerine üstünlük sağlar. (Bu tepkime, oluşan karbokatyonun daha kararlı karbokatyon ara ürünlerine çevrilmesiyle çok sayıda alken ürünler veren E1 ayrılmalarına zıttır. Hem E1 hem de E2 ayrılma tepkimeleri, uzaklaştırılabilecek farklı β-hidrojenler olduğunda çok sayıda ürünler üretebilir.)

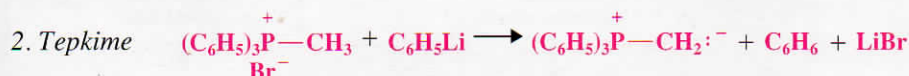
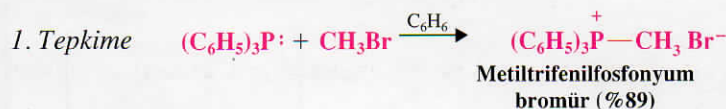
Fosfor yilürler, trifenilfosfin ve alkil halojenürlerden kolayca hazırlanabilirler. Bunların hazırlanması iki tepkimeyi kapsar.

Georg Wittig, bu tepkimeyi, Tübingen Üniversitesinde 1954'de keşfetti ve 1979 yılında Kimya Nobel Ödülünü bir ortakla kazandı.

Genel Tepkime



Özel Örnek



İlk tepkime nükleofilik yer değiştirme tepkimesidir. Trifenilfosfin çok iyi bir nükleofil ve zayıf bir bazdır. 1° ve 2° alkil halojenürlerle bir S_N2 mekanizmasına göre kolayca tepkimeye girerek, bir alkiltrifenilfosfonyum tuzu vermek üzere, *alkil halojenürün* halojenürü ile yer değiştirir. İkinci tepkime bir asit-baz tepkimesidir. Kuvvetli bir baz (genellikle alkallityum veya fenillityum) fosfora bağlı karbondan bir proton kopararak yilürü oluşturur.

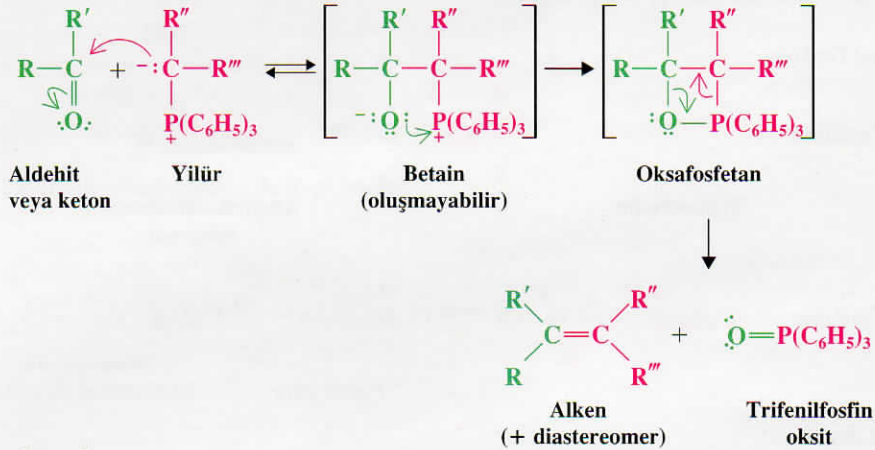
Fosfor yilürler, aşağıda gösterilen iki rezonans yapının melezi olarak gösterilebilir. Kuantum mekaniği hesaplamaları ilk yapının katkısının nisbeten önemsiz olduğunu belirtmektedir.



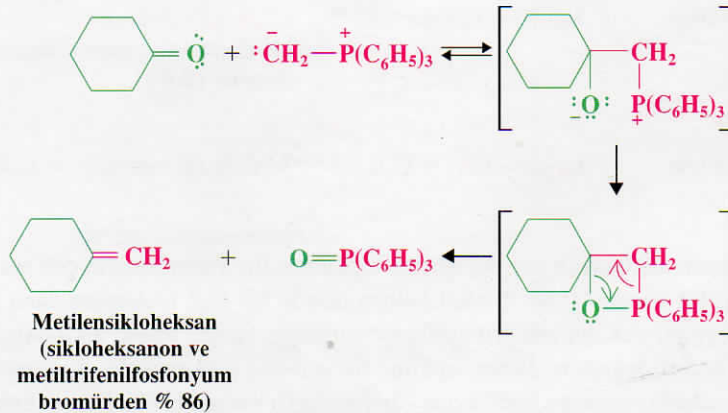
Wittig tepkimesinin mekanizması önemli oranda çalışma konusu olmuştur. İlk önceki mekanistik öneride, karbanyon olarak davranan yilürlerin aldehit ve ketonun karbonil karbonuna atak yaptığı, ayrılmış yüklere sahip ve **betain** olarak adlandırılan bir ara ürünün oluştuğu ileri sürülmüştür. Sonraki basamakta, betainin, **oksafosfetan** olarak adlandırılan dört üyeli kararsız bir halkalı sisteme dönüştüğü ve bunun da, kendiliğinden hemen trifenilfosfin oksit kaybederek bir alkene dönüştüğü düşünülür. Bununla birlikte, E. Vedejs'in (Wisconsin Üniversitesi) ve diğerlerinin çalışmalarında betainin ara ürün olmadığı, oksafosfetanın siklokatılma tepkimesi ile doğrudan oluştuğu ileri sürülmüştür. Wittig tepkimesinin itici gücü trifenilfosfin oksitteki çok kuvvetli ($\Delta H^\circ = 540 \text{ kJ mol}^{-1}$) fosfor-oksijen bağının oluşmasıdır.

Tepkime için Bir Mekanizma

Wittig Tepkimesi



Özel Örnek



Betainden (eğer gerçekten oluştuysa) trifenilfosfin oksitin ayrılması az önce gösterildiği gibi iki ayrı basamakta gerçekleşebilir veya her iki adım da aynı anda olabilir.

Wittig sentezleri karışık görülebilmeye karşın, gerçekte uygulamada yapımları kolaydır. Çoğu basamaklar aynı tepkime kabında yürütülebilir ve sentezin bütünü birkaç saatte içerisinde gerçekleştirilebilir.

Wittig sentezinin toplam sonucu aşağıdadır.



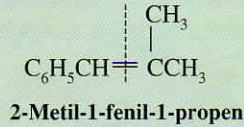
Wittig sentezinin plânlanması, istenilen alkene aldehit veya keton bileşeninin ve halojenür bileşeninin neler olabileceğinin belirlenmesiyle başlar. R gruplarının herhangi biri veya tamamı hidrojen olabilir, ancak, gruplardan en azından bir tanesi hidrojen olduğunda verimler genellikle daha iyidir. Halojenür bileşeni birincil, ikincil veya metil halojenür olmalıdır.

► Örnek Problem

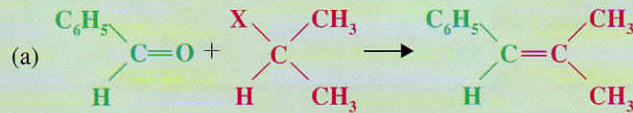
2-Metil-1-fenil-1-propen için bir Wittig sentezi tasarlayınız.

Cevap

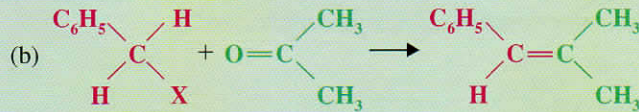
Bileşiğin yapısını ikili bağın her iki tarafındaki gruplara dikkat ederek inceleriz.



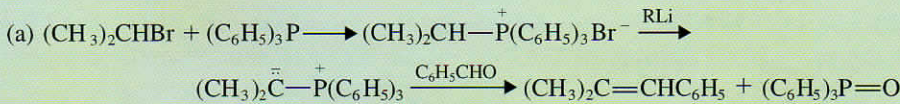
Sentez için iki genel yaklaşım mümkündür.



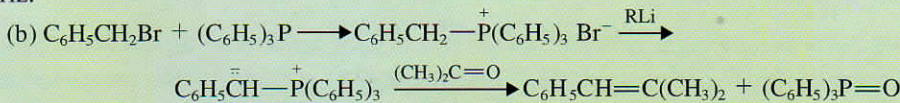
veya



(a)'da önce 2-kloropropandan yilürü hazırlarız ve daha sonra benzaldehitte tepkimeye sokarız.

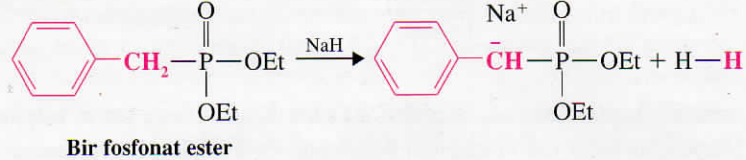


(b)'de ise yilürü benzil halojenürden yapabilir ve sonra asetonla tepkimeye sokabiliriz.

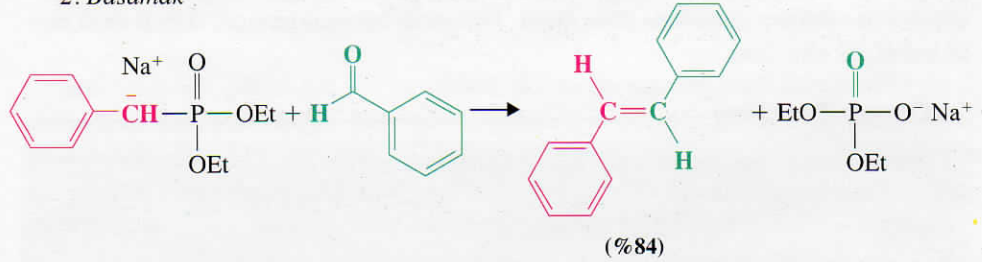


Wittig tepkimesinin yaygın olarak kullanılan bir çeşidi **Horner – Wadsworth – Emmons** düzenlemesidir. Horner – Wadsworth – Emmons tepkimesi, trifenilfosfonyum tuzu yerine bir fosfonat esterini kullanımı gerektirir. Ana ürün genellikle alkenin (*E*) izomeridir. Fosfonat ester karbanyonu oluşturmak için sodyum hidrür, potasyum *ter*-bü-toksit ve bütillityum gibi bazı bazlar kullanılır. Aşağıdaki tepkime dizisi bir örnek olarak verilmiştir.

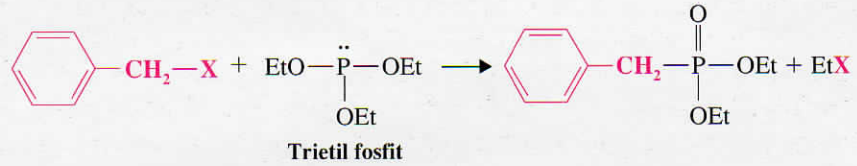
1. Basamak



2. Basamak

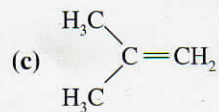
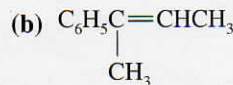
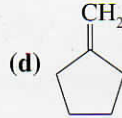
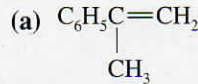


Fosfonat esterini, bir trialkil fosfit $[(RO)_3P]$ ile uygun bir halojenürün (bu işlem Arbuzov tepkimesi olarak bilinir) tepkimesinden hazırlanır. Aşağıda bir örnek verilmiştir.



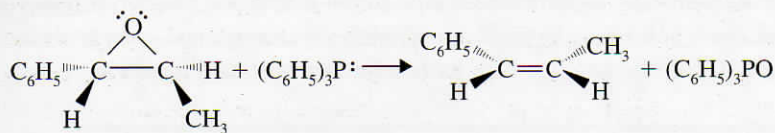
Problem 16.17

➤ Başlangıç maddeleri olarak trifenilfosfine ek olarak gerekli aldehitlere, ketonlara ve organik halojenürlere sahip olduğunı varsayınız. Wittig tepkimesini kullanarak aşağıdaki her bir alkeni nasıl sentezleyebileceğiniz gösteriniz.



Trifenilfosfin, epoksitlerin alkene dönüştürülmesinde de kullanabilir, örneğin;

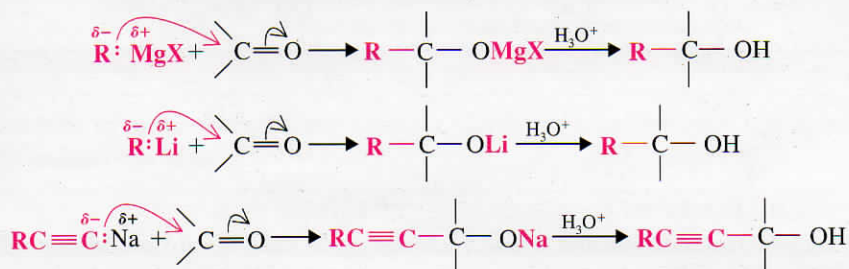
◀ **Problem 16.18**



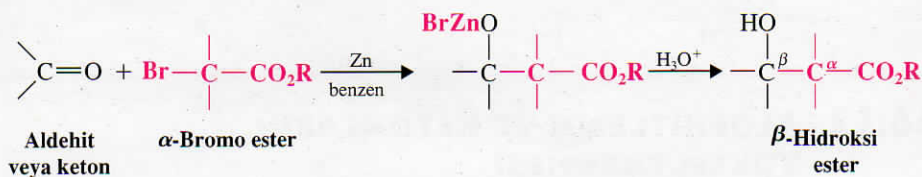
Bu tepkime için uygun bir mekanizma öneriniz.

16.11 ORGANOMETALİK REAKTİFLERİN KATILMASI; REFORMATSKY TEPKİMESİ

Altbölüm 12.8'de Grignard bileşiklerinin, organolityum bileşiklerinin ve sodyum alkilürlerin aldehit ve ketonlara katılmasını öğrendik. Bu tepkimeler, o zaman gördüğümüz gibi, değişik alkollerin üretiminde kullanılabilir.



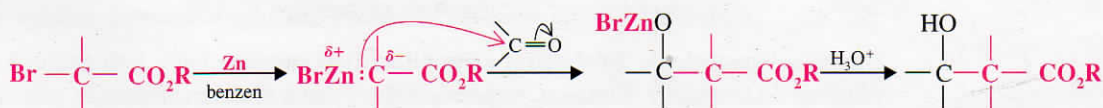
Şimdi, bir aldehit veya ketonun karbonil grubuna organoçinko reaktifinin katılmasını içeren benzer tepkimeleri inceleyeceğiz. *Reformatsky tepkimesi* olarak bilinen bu tepkime, aldehit ve ketonun karbon iskeletini uzatır ve β -hidroksi esterler verir. Bu tepkime bir aldehit veya keton ile bir α -bromo esterin çinko metali varlığında etkileştirilmesini içerir; çözücü olarak çoğu kez benzen kullanılır. Başlangıç ürünü bir çinko alkoksittir ve bu da, β -hidroksi esterin oluşması için hidroliz edilmelidir.



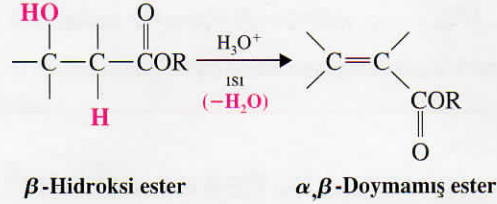
Tepkimede ara ürün, Grignard reaktifine benzer bir davranışla karbonil grubuna katılan bir organoçinko bileşiği olarak ortaya çıkar.

Tepkime için Bir Mekanizma

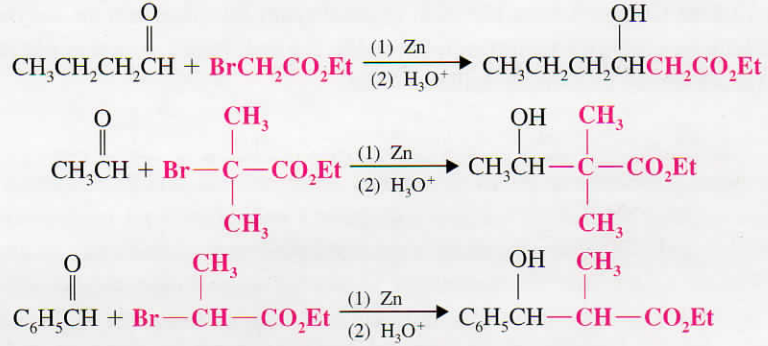
Reformatsky Tepkimesi



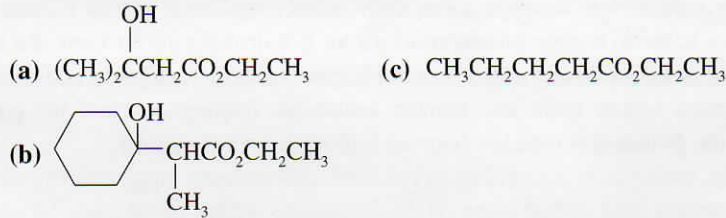
Organoçinko reaktifi, Grignard reaktifinden daha az etkin olduğundan ester grubuna katılmaz. Reformatsky tepkimesinden elde edilen β -hidroksi esterler, α,β -doymamış ester vermek üzere kolayca su kaybederler. Çünkü, suyun ayrılması, ester grubunun karbon-oksijen ikili bağı ile konjuge olan karbon-karbon ikili bağı içeren bir sistem oluşur.



Reformatsky tepkimesinin örnekleri aşağıda verilmiştir (burada Et = CH₃CH₂ —):

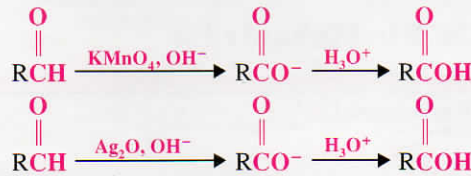


Problem 16.19 ➤ Aşağıdaki bileşiklerin her birinin sentezinde Reformatsky tepkimesini nasıl kullanabileceğinizi gösteriniz. (Bazı durumlarda ek basamaklar gerekebilir.)



16.12 ALDEHİTLERİN VE KETONLARIN YÜKSELTGENMESİ

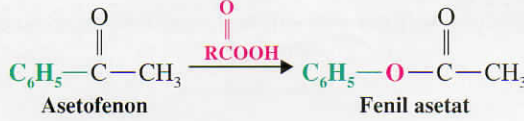
Aldehitler ketonlardan çok daha kolay yükseltgenirler. Aldehitler potasyum permanganat gibi kuvvetli yükseltgen maddelerle kolayca yükseltgenirler ve ayrıca, aldehitler, gümüş oksit gibi ılıman yükseltgen bileşiklerle de yükseltgenebilirler.



Bu yükseltgenmelerde aldehitlerin karbonil karbon atomuna bağlı hidrojenini kaybettiklerine dikkat ediniz. Ketonlar, bu hidrojeniden yoksun olmaları nedeniyle, yükseltgenmeye karşı daha dirençlidir.

16.12A Aldehitler ve Ketonların Baeyer-Villiger Yükseltgenmesi

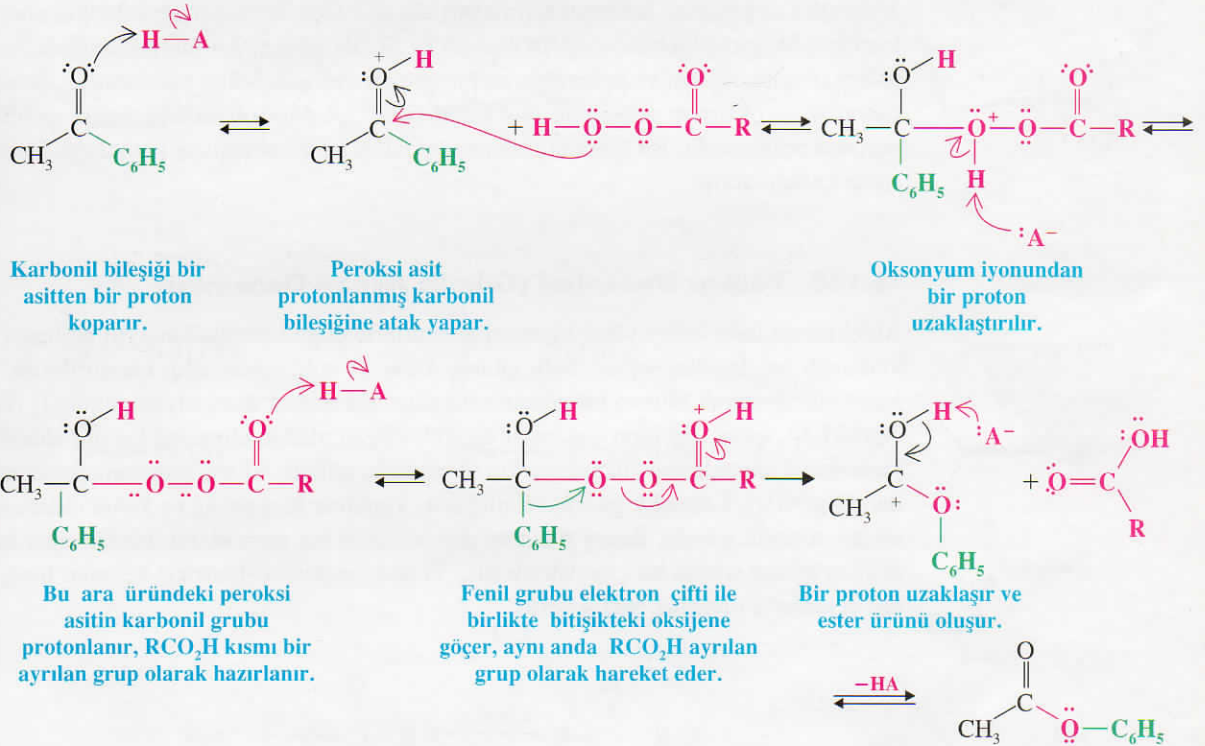
Hem aldehitler hem de ketonlar peroksi asitler tarafından yükseltgenirler. *Baeyer-Villiger yükseltgenmesi* olarak bilinen bu tepkime özellikle ketonlar için yararlıdır, çünkü ketonları karboksilik esterlere dönüştürür. Örnek olarak, asetofenonun peroksi asit ile etkileştirilmesi, onu bir estere, fenil asetata çevirir.



Bu tepkime için önerilen mekanizma aşağıdaki basamakları içerir.

Tepkime için Bir Mekanizma

Baeyer-Villiger Yükseltgenmesi



Bu tepkimenin ürünleri, fenil grubunun metil grubundan daha fazla göçmeye karşı eğilimi olduğunu göstermiştir. Böyle bir durum olmasaydı, ürün $\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_5$ değil $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ olurdu. Bir grubun göçmeye eğilimi, onun göçme kabiliyeti olarak bilinir. Baeyer-Villiger yükseltgenmesi ve diğer tepkimeler üzerindeki çalışmalar bir grubun **göçme kabiliyetinin** $\text{H} > \text{fenil} > 3^\circ \text{ alkil} > 2^\circ \text{ alkil} > 1^\circ \text{ alkil} > \text{metil}$ şeklinde olduğunu göstermiştir. Bütün durumlarda bu sıralama, elektron çiftleriyle göçen gruplar, yani anyonlar içindir.

Problem 16.20 ➤ Benzaldehit bir peroksiasit ile tepkimeye girdiğinde ürün benzoik asittir. Bu tepkimenin mekanizması asetofenon için az önce verilenin benzeridir ve sonuç, fenile göre hidrojen atomunun daha büyük göçme kabiliyeti olduğunu gösterir. Söz konusu tüm basamakları gösteriniz.

Problem 16.21 ➤ Siklopentanonun Baeyer-Villiger yükseltgenmesinden oluşabilecek ürünün yapısını yazınız.

Problem 16.22 ➤ 3-Metil-2-bütanonun Bayer-Villiger yükseltgenmesinden oluşabilecek ana ürün nedir?

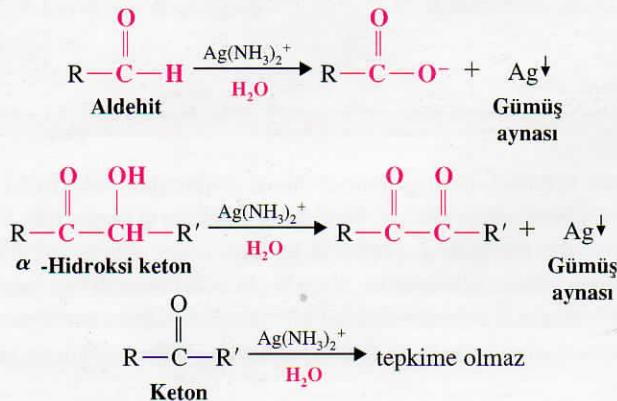
16.13 ALDEHİTLER VE KETONLAR İÇİN KİMYASAL ANALİZLER

16.13A Aldehitlerin ve Ketonların Türevleri

Aldehitler ve ketonlar, karbonil içermeyen bileşiklerden, amonyak türevleriyle olan tepkimeleriyle ayırt edilebilirler (Alt bölüm 16.8). Semikarbazit, 2,4-dinitrofenilhidrazin, ve hidroksilamin, aldehit ve ketonlarla tepkimeye girerek çökelekler oluştururlar. Semikarbazonlar ve oksimler genellikle renksizdir fakat 2,4-dinitrofenilhidrazonlar genellikle portakal rengindedir. Bu türevlerin erime noktaları belirli aldehit ve ketonların tanınmasında kullanılabilir.

16.13B Tollens Denemesi (Gümüş Aynası Denemesi)

Aldehitlerin daha kolay yükseltgemesi aldehitlerin çoğu ketonlardan ayırt edilmesi için kullanışlı bir deneme sağlar. Sulu gümüş nitrat ile sulu amonyakın karıştırılması Tollens reaktifi olarak bilinen bir çözelti oluşturur. Bu reaktif diamonyumgümüş(I) iyonu; $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$, içerir. Bu iyon çok zayıf bir yükseltgen madde olmasına karşın, aldehitleri karboksilat anyonlarına yükseltir. Bu olduğunda, gümüş, +1 yükseltgenme basamağından $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ metalik gümüşe indirgenir. Tepkime hızı yavaş ve kabın cidarları temizse, metalik gümüş, deney tüpünün duvarlarında bir ayna olarak birikir; eğer böyle değilse griden siyaha bir çökelek oluşur. Tollens reaktifi α -hidroksi ketonlar hariç bütün ketonlarla olumsuz sonuç verir:

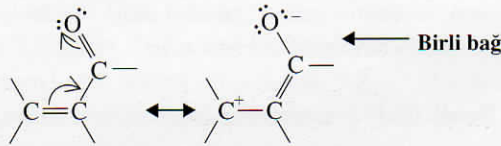


16.14 ALDEHİT VE KETONLARIN SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ

16.14A Aldehitler ve Ketonların İR Spektrumları

Aldehitler ve ketonların karbonil grupları $1665 - 1780 \text{ cm}^{-1}$ aralığında çok kuvvetli $\text{C}=\text{O}$ gerilme soğurması bandları verirler. Soğurmanın tam yeri (Çizelge 16.3) aldehit veya ketonun yapısına bağlıdır ve bu, İR spekturumunda en tipik ve en yararlı soğurmadır. Doymuş, halkasız aldehitler tipik olarak 1730 cm^{-1} civarında; benzeri ketonlar ise 1715 cm^{-1} civarında soğurma yaparlar.

Karbonil grubunun bir ikili bağ veya bir benzen halkası ile konjugasyonu $\text{C}=\text{O}$ soğurmasını yaklaşık 40 cm^{-1} daha düşük frekanslara doğru kaydırır. Düşük frekanslara olan bu kayma, konjuge bileşiğin ikili bağının birli bağ karakteri kazanmaya başlamasından kaynaklanır (aşağıdaki rezonans yapılarına bakınız) ve birli bağlar ikili bağlardan daha kolay gerilirler.



Halkalı ketonlarda karbonil soğurmasının yeri halkanın büyüklüğüne bağlıdır. (Çizelge 16.3'teki halkalı bileşikler karşılaştırınız). Halka büyüklüğü küçüldükçe $\text{C}=\text{O}$ gerilme bandı daha büyük frekanslara doğru kayar.

Ayrıca, aldehitlerin CHO grubunun $\text{C}-\text{H}$ bağ titreşimleri $2700 - 2775 \text{ cm}^{-1}$ ve $2820 - 2900 \text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde kolayca tanınabilen iki zayıf band verirler.

Şekil 16.1'de feniletanalın IR spektrumu görülmektedir.

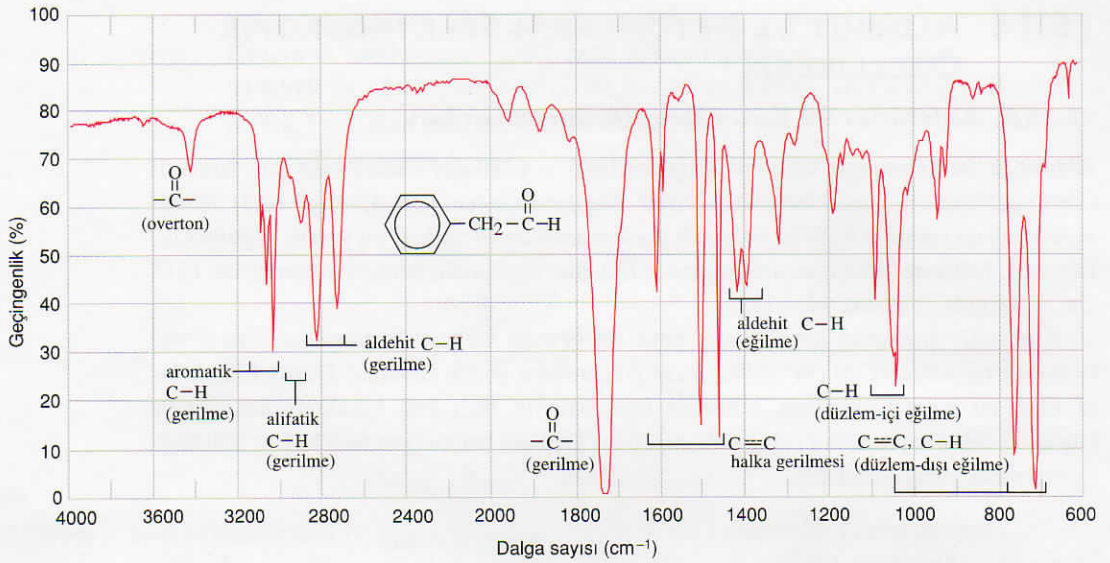
16.14B Aldehitler ve Ketonların NMR Spektrumları

^{13}C NMR Spektrumları Bir aldehit veya ketonun karbonil karbon atomu, ^{13}C spekturumunda $\delta 180 - 200$ bölgesinde tipik NMR sinyalleri verir. Neredeyse bu bölgede başka sinyaller olmadığından bu bölgede (yaklaşık $\delta 200$) bir sinyalin bulunuşu bir karbonil grubunun varlığını kuvvetle düşündürür.

^1H NMR Spektrumları Bir aldehit protonu, ^1H NMR spekturumunda hemen hemen diğer protonların soğurma yapmadığı oldukça düşük alandaki bir bölgede ($\delta 9-10$) bir sinyal verir ve bu yüzden kolayca tanınabilir.

Çizelge 16.3 Aldehitler ve Ketonların Karbonil Gerilme Bandları

C=O Gerilme Frekansları			
Bileşik	Bölge (cm^{-1})	Bileşik	Bölge (cm^{-1})
R — CHO	1720–1740	RCOR	1705–1720
Ar — CHO	1695–1715	ArCOR	1680–1700
	1680–1690		1665–1680
		Sikloheksanon	1715*
		Siklopentanon	1751
		Siklobütanon	1785

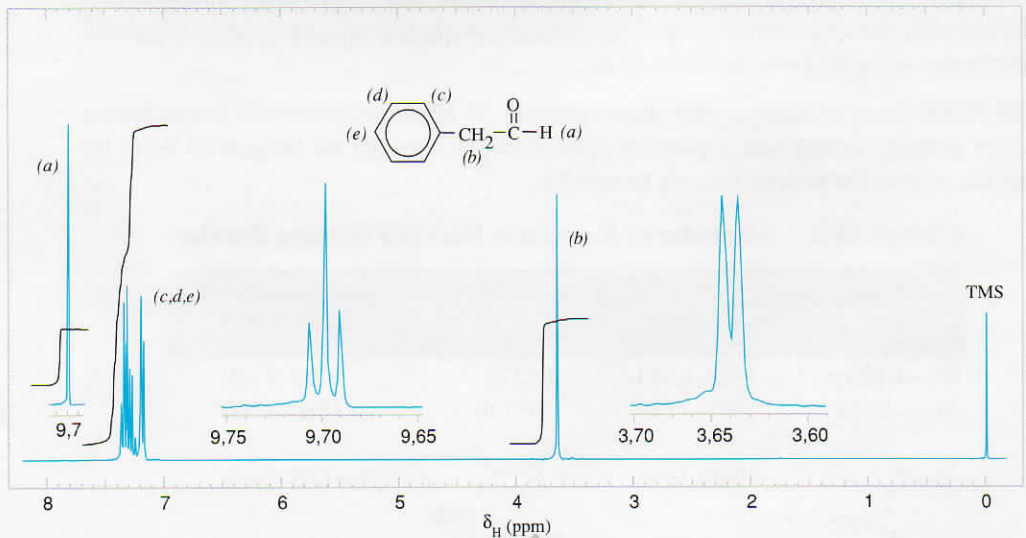


Şekil 16.1 Feniletanalın İnfrared Spektrumu.

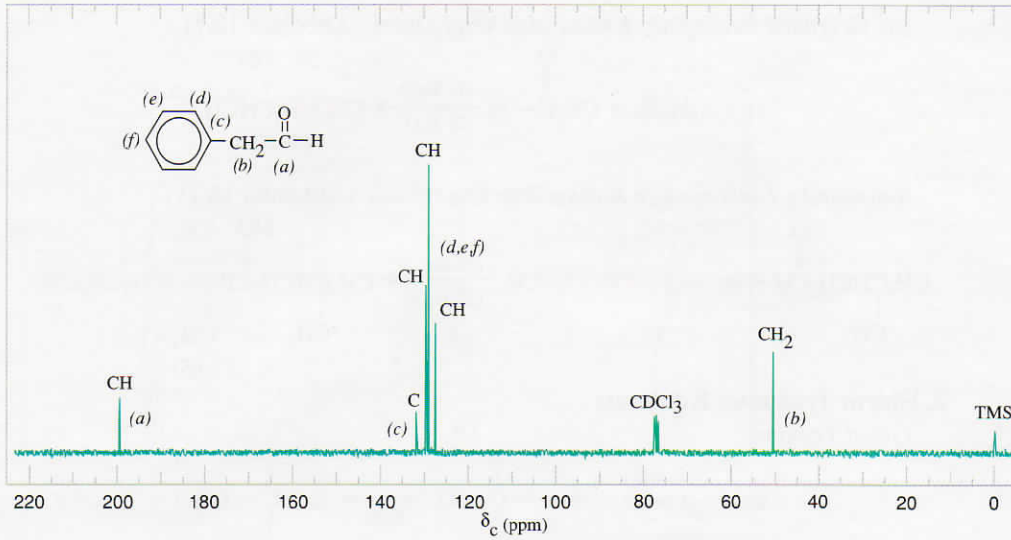
Alifatik aldehitlerin aldehit protonu, komşu karbon atomundaki protonlarla spin–spin eşleşmesi yapar ve yarılanın şekli, α -karbon atomundaki süstitüsyon derecesini ortaya çıkarır. Örnek olarak asetaldehitte (CH_3CHO) aldehit protonu piki metilin üç protonu tarafından bir dörülye, metil protonların piki ise aldehit protonu tarafından bir ikiliye yarılr. Eşleşme sabiti yaklaşık 3 Hz'dir.

α -Karbondaki protonlar karbonil grubu tarafından perdelenezler ve sinyalleri genellikle δ 2,0 – 2,3 bölgesinde görünür. Metil ketonlar δ 2,1 civarında kendilerine özğü (3H) bir birli verirler.

Şekil 16.2 ve 16.3'te feniletanalın açıklamalı ^1H ve ^{13}C spektrumları göstermektedir.



Şekil 16.2 Feniletanalın 300 MHz ^1H NMR spektrumu Aldehit ve metilen protonları arasındaki küçük eşleşme (2,6 Hz) genişletilmiş olarak ayrıca gösterilmiştir.



Şekil 16.3 Feniletanalın genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu. DEPT ^{13}C NMR'den elde edilen bilgiler ve ait oldukları karbonlar her pikin yanında gösterilmiştir.

16.14C Aldehit ve Ketonların Kütle Spektrumları

Ketonların kütle spektrumu genellikle moleküler iyon karşılık gelen bir pik verir. Aldehitler ise, kütle spektrumlarında, aldehit hidrojeninin kopmasından kaynaklanan bas-
kın bir $M^+ - 1$ piki oluştururlar. Ketonlar, genellikle karbonil grubunun her iki tarafından da kopmaya uğrayarak açilyum iyonları, $\text{RC} \equiv \text{O}^+$, verir; burada R ketonun her iki ta-
rafındaki alkil grubu da olabilir. Çoğu aldehit ve ketonda McLafferty çevrilmesi üze-
rinden (Alt bölüm 9.16C) parçalanma da mümkündür.

16.14D UV Spektrumları

Doymuş aldehitler ve ketonların karbonil grupları 270 ve 300 nm arasındaki UV bölge-
sinde zayıf bir soğurma bandı verirler. Bu band, karbonil grubu bir ikili bağ ile konju-
ge olduğunda daha uzun dalga boylarına (300-350 nm) kayar.

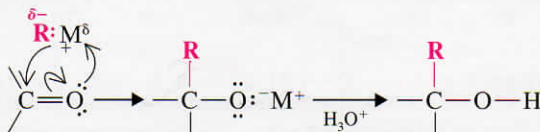
Aldehit ve Ketonların Katılma Tepkimelerinin Mekanizmalarının Özeti

Şimdiye kadar incelediğimiz, aldehitler ve ketonların karbonil karbonunda meyda-
na gelen nükleofilik katılma tepkimeleri aşağıda özetlenmiştir. Bölüm 17'de diğer ör-
nekleri de göreceğiz.

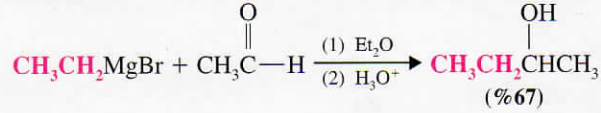
Aldehit ve Ketonların Nükleofilik Katılma Tepkimeleri

1. Organometalik Bileşiklerin Katılması

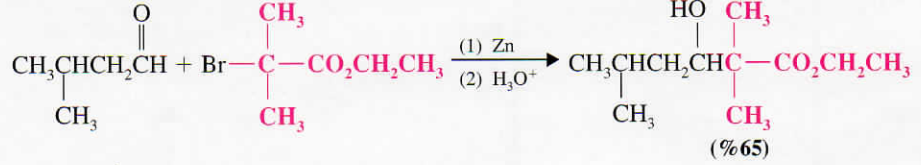
Genel Tepkime



Bir Grignard Reaktifinin Kullanıldığı Özel Örnek (Altbölüm 12.7)

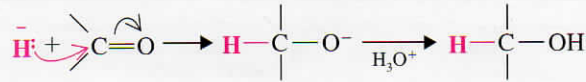


Refomatsky Tepkimesinin Kullanıldığı Özel Örnek (Altbölüm 16.11)

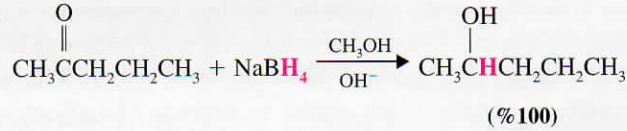
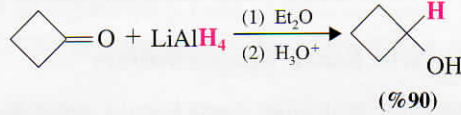


2. Hidrür İyonunun Katılması

Genel Tepkime

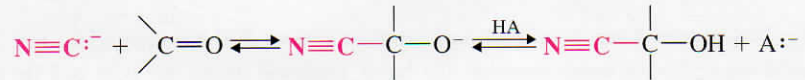


Metal Hidrürlerinin Kullanıldığı Özel Örnek (Altbölüm 12.3)

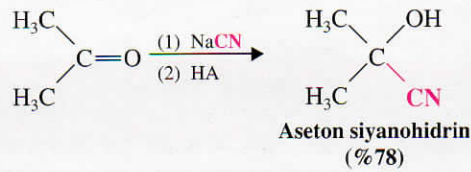


3. Hidrojen Siyanür Katılması (Altbölüm 16.9)

Genel Tepkime

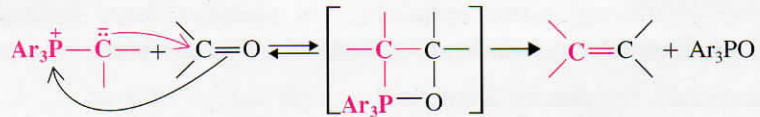


Özel Örnek



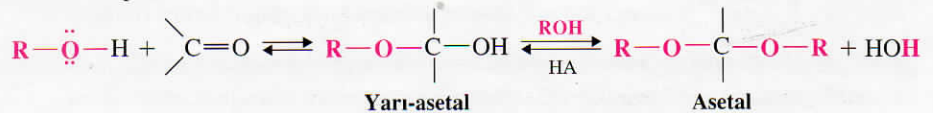
4. Yilürlerin Katılması (Altbölüm 16.10)

Wittig Tepkimesi

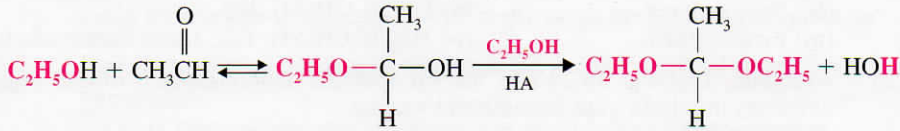


5. Alkollerin Katılması (Altbölüm 16.7)

Genel Tepkime

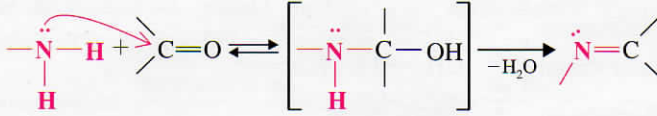


Özel Örnek

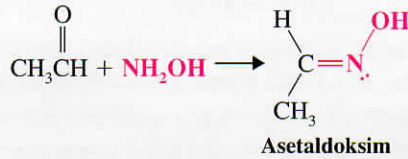


6. Amonyak Türevlerinin Katılması (Alt bölüm 16.8)

Genel Tepkime



Özel Örnek



Anahtar Terimler ve Kavramlar

Tautomerleşme

Alt bölüm 16.5B

Enoller

Alt bölüm 16.5B

Keto-enol tautomerleşmesi

Alt bölüm 16.5B

Karbonil karbonuna nükleofilik katılma

Alt bölüm 16.6

Yarı-asetaller

Alt bölüm 16.7A

Asetaller

Alt bölüm 16.7B

İminler

Alt bölüm 16.8

Hidrazonlar, semikarbazonlar ve oksimler

Alt bölüm 16.8A

Siyanohidrinler

Alt bölüm 16.9

Yilürler

Alt bölüm 16.10

16.23 Aşağıdaki bileşiklerin her biri için bir yapı formülü yazınız ve bir başka kabul edilebilir isim veriniz.

EK PROBLEMLER

(a) Formaldehit

(f) Asetofenon

(k) Etil izopropil keton

(b) Asetaldehit

(g) Benzofenon

(l) Diizopropil keton

(c) Fenilasetaldehit

(h) Salisilaldehit

(m) Dibütil keton

(d) Aseton

(i) Vanilin

(n) Dipropil keton

(e) Etil metil keton

(j) Dietil keton

(o) Sinamalaldehit

16.24 Propanol, aşağıdaki her bir reaktifle tepkimeye girdiğinde oluşacak ürünlerin yapı formüllerini yazınız.

(a) NaBH_4 , sulu NaOH içerisinde(f) H_2 ve Pt(b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, sonra H_2O (g) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ve HA(c) LiAlH_4 , sonra H_2O (h) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ (d) Ag_2O , OH^- (i) (1) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, Zn; (2) H_3O^+ (e) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}_2$ (j) $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$

* Yıldızla işaretlenmiş problemler "çözülmesi daha zor olan problemler"dir.

(k) Hidroksilamin

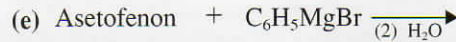
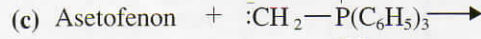
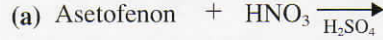
(l) Semikarbazit

(m) Fenilhidrazin

(n) Soğuk seyreltik KMnO_4 (o) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, HA(p) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, HA, sonra Raney nikeli

16.25 Asetonun, Problem 16.24'teki her bir reaktifte tepkimesinden oluşan (eğer oluşursa) ürünlerin yapı formüllerini yazınız.

16.26 Asetofenonun aşağıdaki tepkimelerinin her birinden ne elde ederdiniz?



16.27 (a) Fenil propil ketonun benzen ve gerekli olan diğer reaktiflerden sentezi için üç yöntem öneriniz. (b) Fenil propil ketonun bütülbenezene dönüşümü için de üç yöntem belirtiniz.

16.28 Benzaldehiti aşağıdaki her bir bileşiğe nasıl dönüştürebileceğinizi gösteriniz. Gerek duyulan herhangi bir reaktif kullanabilir ve birden fazla basamağa ihtiyaç duyabilirsiniz.

(a) Benzil alkol

(b) Benzoik asit

(c) Benzoil klorür

(d) Benzofenon

(e) Asetofenon

(f) 1-Feniletanol

(g) 3-Metil-1-fenil-1-bütanol

(h) Benzil bromür

(i) Toluen

(j) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ (k) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}^{18}\text{O}$ (l) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHDOH}$ (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$ (n) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NOH}$ (o) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NNHC}_6\text{H}_5$ (p) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NNHCONH}_2$ (q) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$

16.29 Etil fenil ketonun aşağıdaki bileşiklerin her birinden nasıl sentezlenebileceğini gösteriniz:

(a) Benzen

(b) Benzol klorür

(c) Benzonitril, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$

(d) Benzaldehit

16.30 Benzaldehitin aşağıdaki bileşiklerin her birinden nasıl sentezlenebileceğini gösteriniz.

(a) Benzil alkol

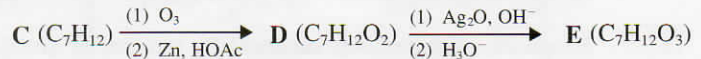
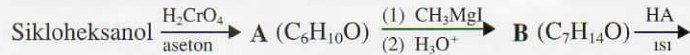
(b) Benzoik asit

(c) Feniletin,

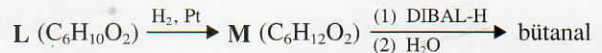
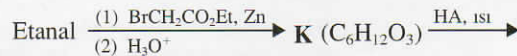
(d) Feniletin (stiren)

(e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_3$ (f) $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{N}$

16.31 A – E bileşiklerinin yapılarını yazınız.



16.32 Aşağıdaki tepkime dizisi, bir aldehitin karbon zincirinin iki karbon atomu daha nasıl uzatılabileceğini gösteriyor. K – M ara ürünlerinin yapıları nasıldır?



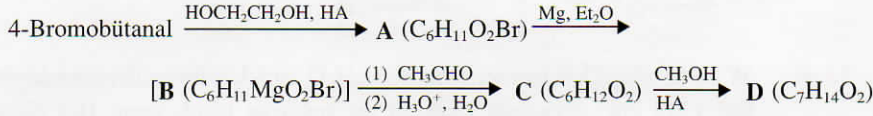
İpucu: L'nin ^{13}C NMR spektrumu δ 166,7, δ 114,5, δ 122,8, δ 60,2, δ 17,9 ve δ 14,3 de sinyaller içerir.

16.33 Seyreltik HCl ile ısıtılması, piperonalı (Altbölüm 16.3) $C_7H_6O_3$ formülüne sahip bir bileşiğe çevirir. Bu bileşik nedir ve ne tür bir tepkime olmuştur?

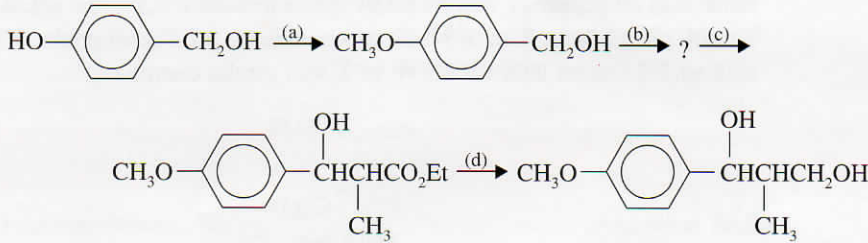
16.34 Benzil bromürden başlayarak, aşağıdaki her bir bileşiği nasıl sentezleyeceğinizi gösteriniz.



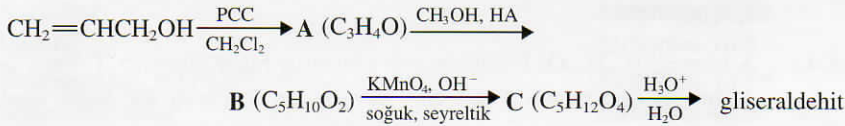
16.35 A ve D Bileşikleri olumlu Tollens testi vermemesine karşın, C bileşiği olumlu test verir. A – D'nin yapılarını yazınız.



16.36 Aşağıdaki sentezde gösterilmeyen reaktifleri ve ara ürünleri belirtiniz.

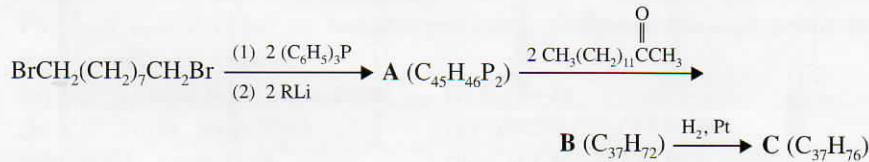


16.37 Gliseraldehitin (Altbölüm 5.14A) bir sentezi burada gösterilmektedir. A – C ara ürünleri nelerdir ve gliseraldehitin hangi stereoizomerini elde edebileceğinizi umuyorsunuz?



16.38 (R)-3-Fenil-2-pentanoneun sodyum borhidrür ile indirgenmesini göz önüne alınız. İndirgenme tamamlandıktan sonra, karışım kromatografi ile iki kısma ayrılır. Bu kısımlar izomerik bileşikler içerir ve her izomer optikçe aktiftir. Bu iki izomer nedir ve bunlar arasındaki stereoizomerik ilişki nedir?

16.39 Uyku sineği dişisinin seks feromonunun (sekicisinin) yapısı aşağıdaki sentezle doğrulanmıştır. C bileşiğinin, doğal feromonun her yönden aynı olduğu görülmüştür (erkek sineğin davranışı dahil). A, B ve C için yapılar öneriniz.

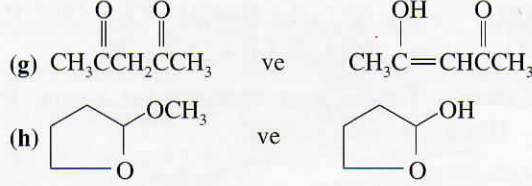


16.40 Aşağıdaki her bir şık için, bileşikleri birbirinden ayırt edici basit kimyasal testler öneriniz.

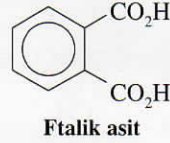
(a) Benzaldehit ve benzil alkol

(b) Heksanal ve 2-heksanon

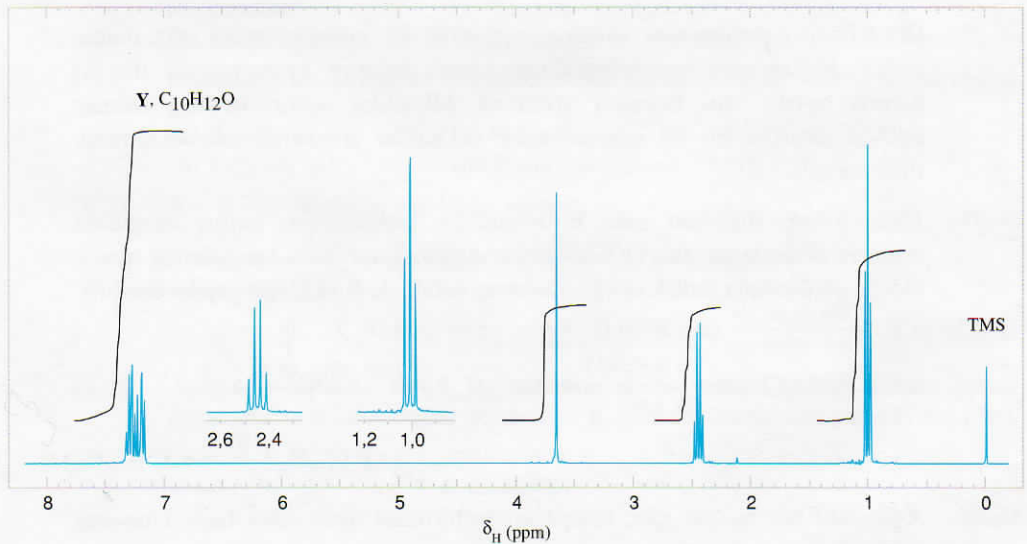
- (c) 2-Heksanon ve heksan
 (d) 2-Heksanol ve 2-heksanon
 (e) $C_6H_5CH=CHCOC_6H_5$ ve $C_6H_5COC_6H_5$
 (f) Pentanal ve dietil eter



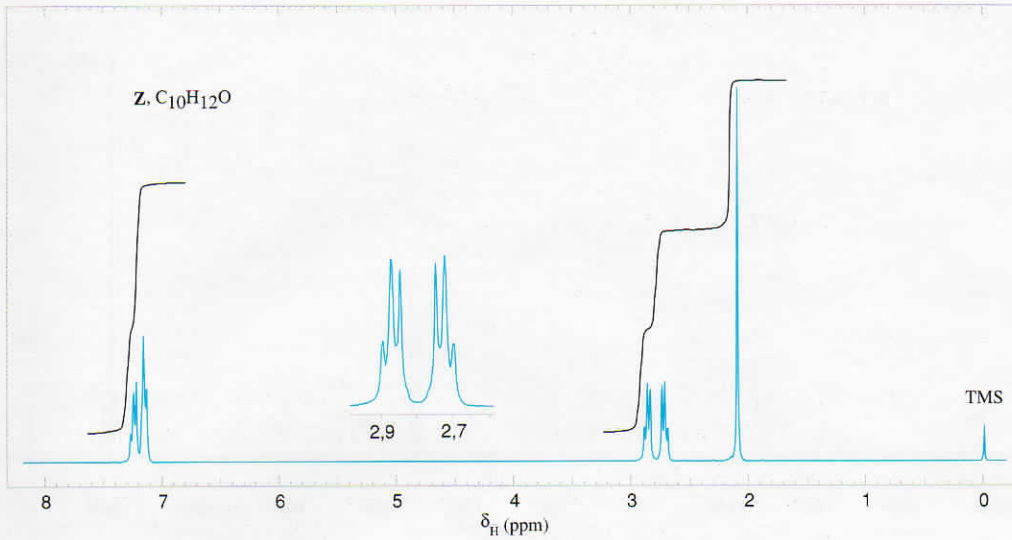
- 16.41** W ve X bileşikleri izomerlerdir ve C_9H_8O molekül formüllerine sahiptirler. Her biri 1715 cm^{-1} civarında kuvvetli bir soğurma bandı verir. Her birinin sıcak, bazik potasyum permanganat ile yükseltgenmesi ve ardından asitlendirilmesi ftalik asiti oluşturur. W'nun ^1H NMR spektrumunda $\delta\ 7,3$ 'te bir çoklu, $\delta\ 3,4$ 'te bir birli pik görünür. X'in ^1H NMR spektrumunda ise $\delta\ 7,5$ 'te bir çoklu, $\delta\ 3,1$ 'de bir üçlü ve $\delta\ 2,5$ 'te bir üçlü vardır. W ve X için yapılar öneriniz.



- 16.42** Y ve Z bileşikleri $C_{10}H_{12}O$ formülüne sahip izomerlerdir. Her bir bileşiğin İR spektrumu 1710 cm^{-1} civarında kuvvetli bir soğurma bandı verir. Y ve Z'nin ^1H NMR spektrumu Şekil 16.4 ve Şekil 16.5'te verilmiştir. Y ve Z için yapılar öneriniz.
- 16.43** A bileşiği ($C_9H_{18}O$) fenilhidrazon oluşturur fakat olumsuz Tollens testi verir. A'nın İR spektrumu 1710 cm^{-1} civarından kuvvetli bir band içerir. A'nın



Şekil 16.4 Y Bileşiğinin 300 MHz ^1H NMR spektrumu (Problem 16.42). Sinyallerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir.

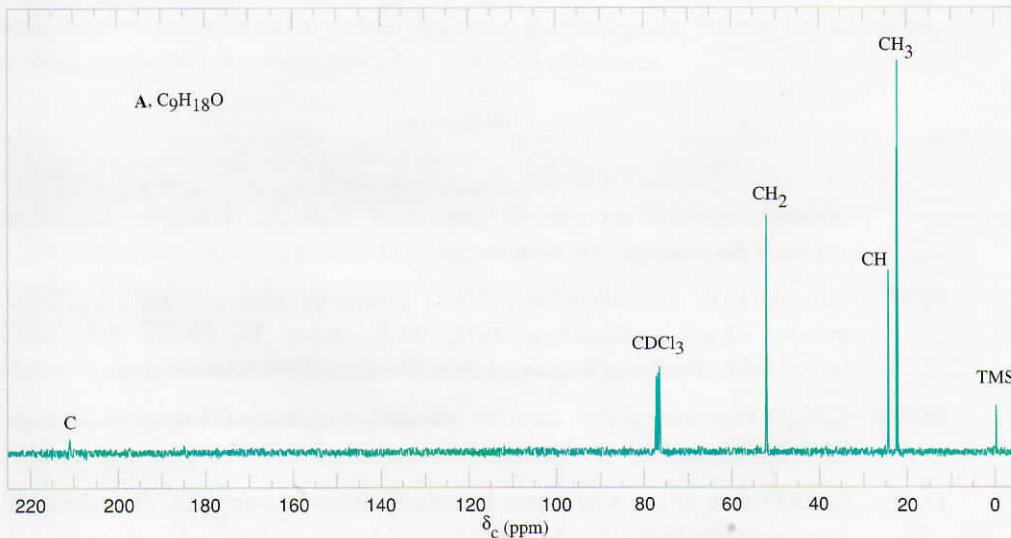


Şekil 16.5 Z Bileşiğinin 300 MHz ^1H NMR spektrumu (Problem 16.42). Sinyallerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir.

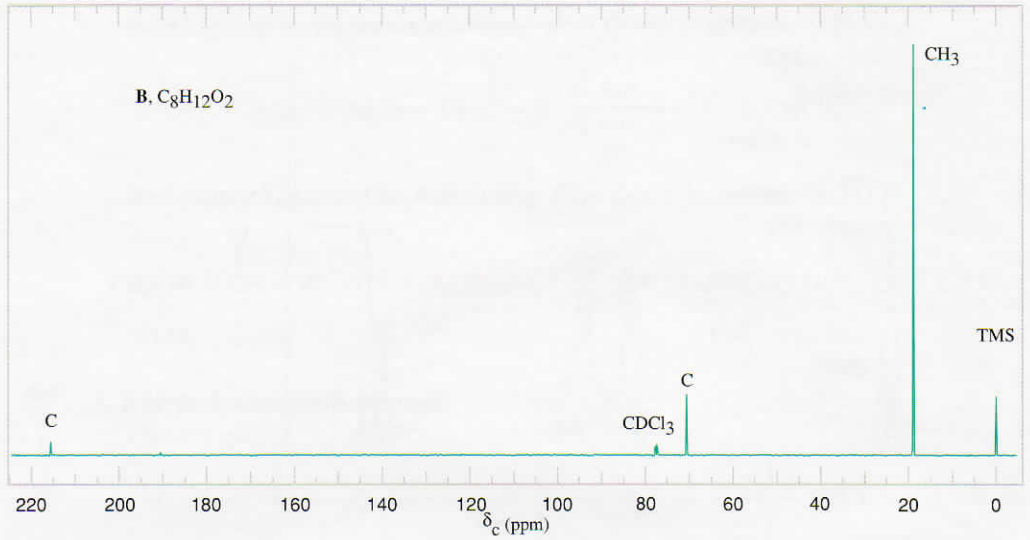
genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR, spektrumu Şekil 16.6'da verilmiştir. A için bir yapı öneriniz.

16.44 B bileşiği ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$) İR spektrumunda kuvvetli bir karbonil soğurması gösterir. B'nin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu Şekil 16.7'de verilmiştir. B için bir yapı öneriniz.

16.45 Semikarbazit ($\text{H}_2\text{NNHCONH}_2$) bir ketonla (veya bir aldehit) tepkimeye girdiğinde bir semikarbazon (Alt bölüm 16.8A) oluşur. Bu tepkimede semikarbazitin yalnızca bir azot atomu nükleofil olarak davranır ve ketonun karbonil karbonuna atak yapar. Bu tepkimenin ürünü $\text{R}_2\text{C}=\text{NCONHNH}_2$ 'den



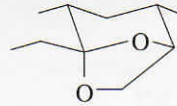
Şekil 16.6 A bileşiğinin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu (Problem 16.43). DEPT ^{13}C NMR spektrumundan elde edilen bilgiler pikler üzerinde verilmiştir.



Şekil 16.7 B bileşiğinin geniş band protonu eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu, Problem 16.44. DEPT ^{13}C NMR spektrumundan elde edilen bilgiler pikler üzerinde verilmiştir.

daha çok $\text{R}_2\text{C}=\text{NNHCONH}_2$ 'dir. Semikarbazitin iki azot atomunun bağlı olarak daha az nükleofilik olduğu bu durumdan sorumlu olan etken nedir?

- 16.46** Hollanda karaağaç hastalığına, karaağaç kabuk böceği tarafından karaağaç aktarılan bir mantar neden olur. Dişi böcek güzel bir karaağaçta yerleştiğinde aşağıda yapısı verilen multistriatin de dahil olmak üzere bir çok feromon salgılar. Bu feromonlar, beraberinde öldürücü mantar getiren erkek böcekleri çeker.

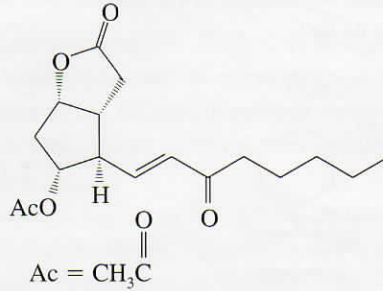


Multistriatin

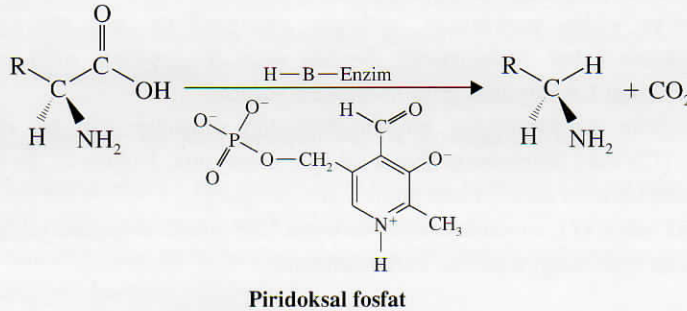
Multistriatinin oda sıcaklığında seyreltik sulu asitlerle etkileştirilmesi, 1715 cm^{-1} civarında kuvvetli bir infrared piki veren $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ürününün oluşumuna yol açar. Bu ürün için bir yapı öneriniz.

- 16.47** Benzaldehitin endüstriyel sentezinde toluen ve klor moleküllü başlangıç maddesi olarak kullanılır ve $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCl}_2$ oluşur. Bu bileşik daha sonra benzaldehite dönüştürülür. Bu işlemin içerdiği basamakları yazınız.
- 16.48** $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$ formüllü optikçe aktif bir bileşik 2,4-dinitrofenilhidrazin ile olumlu, fakat Tollens reaktifi ile olumsuz test sonuçları verir. Bu bileşiğin yapısı nedir?
- 16.49** Aldehitler ve simetrik olmayan ketonların olması durumunda, oksimlerin iki izomeri mümkündür. Bu izomerleşmenin kaynağı nedir?
- 16.50** E. J. Corey (Harvard Üniversitesi) tarafından yapılan prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ ve E_2 sentezinde, aşağıdaki yapı bir ara üründür. Bir Horner–Wadsworth–Emmons

tepkimesi (*E*) alkeni oluşturmak için kullanılmıştır. Bu işlemde kullanılan karbonil bileşiğinin ve fosfonat esterinin yapılarını yazınız. (Not: Tepkimenin karbonil bileşeni siklopentil grubu içerir.)



- *16.51** Koenzim piridoksal fosfat (PLP, bölüm açılışına ve “Piridoksal Fosfatın Kimyası”na, Altbölüm 16.8, bakınız) bazı α -amino asitlerin dekarboksillenme tepkimelerini katalizler. Diğer tüm PLP tepkimelerindeki gibi işlem PLP ile amino asit arasında bir iminin oluşmasıyla başlar. Mekanizmada, PLP’nin geçici elektron çifti alıcısı olarak kararlı hale getirdiği, amino asidin α -karbonundaki anyon ara ürünü oluşur. Karboksilik asit grubu kaybedilince, yeri, enzim içerisindeki bir bölgedeki (genellikle, bir “H—B—Enzim” grubundan) bir proton tarafından doldurulur. Verilen bu bilgilerle, PLP tarafından katalizlenen α -amino asitlerin dekarboksillenmesi için ayrıntılı bir mekanizma öneriniz.



- *16.52** (a) 4-Hidroksisikloheptanonun (A) infrared spektrumunda beklenen iki soğurma bandının frekanslarından hangisi daha baskın olabilir. (b) Gerçekte, bu ikisinden düşük frekanslı olan band çok zayıftır. A ile denge halinde bulunabilen ve bu gözlemleri açıklayan bir izomer yapı çiziniz.
- *16.53** Benziklik alkoller, eterler ve esterlerin önemli tepkimelerinden birisi, hidrojenleme sırasında bezil-oksijen bağının kolay kopmasıdır. Bu, hidrojen tarafından bir bağın koparılmasına yani “hidrojenoliz” e diğer bir örnektir. Bu, asit varlığında kolaylaşır. Hidrojenoliz gergin halkalı bileşiklerde de meydana gelebilir.

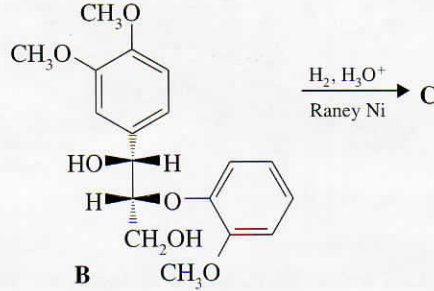
B bileşiğinin (aşağıya bakınız), su ve dioksan içerisindeki hidrojen klorürürün bir seyreltik çözeltisinde Raney nikel katalizörü kullanılarak yapılan hidrojenlendirmesinde, ürünlerin çoğu yan zincire bağlı 3,4-dimetoksifenil gruplarına sahiptir. Bunların arasında, oluşumunda yalnız hidrojenlenme değil fenil grubunun göçme eğilimini de gösteren ilginç bir ürün, C, vardır. C ürünü için anahtar spektral değerler aşağıdadır:

MS (m/z): 196,1084 (M^+ , yüksek çözünürlükte), 178

İR (cm^{-1}): 3400 (geniş), 3050, 2850 ($\text{CH}_3\text{-O}$ gerilme)

$^1\text{H NMR}$ (δ , CHCl_3 'te): 1,21 (i, 3H, $J = 7$ Hz); 2,25 (b, 1H); 2,83 (ç, 1H); 3,58 (i, 2H, $J = 7$ Hz); 3,82 (b, 6H); 6,70 (b, 3H).

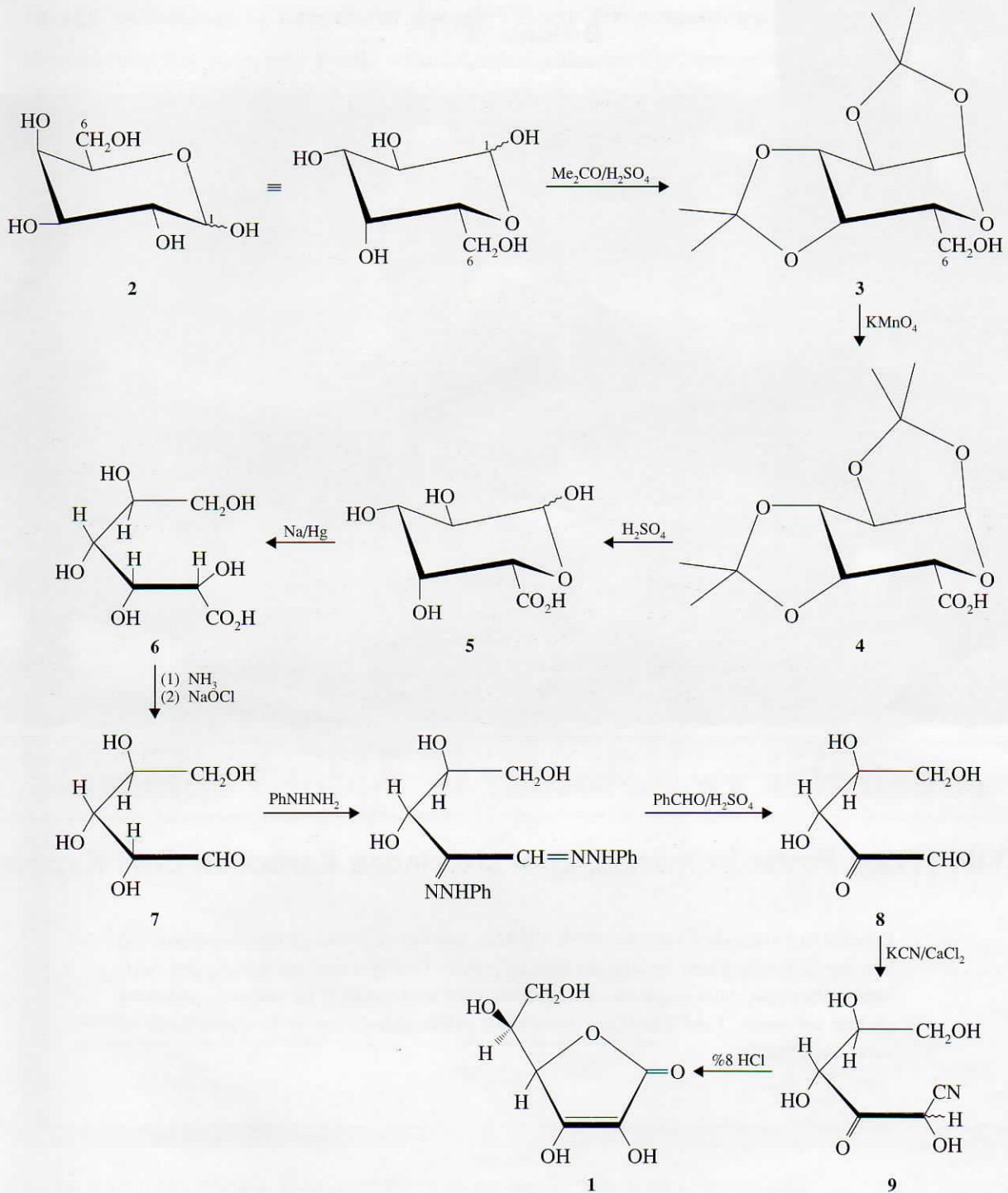
C bileşiğinin yapısı nedir?



**ÖĞRENME GRUBU
PROBLEMLERİ**

D-(+)-Galaktozdan (**2**) çıkılarak yapılan askorbik asit (vitamin C, **1**) sentezi sayfa 765'te görülmektedir. (Haworth, W.N., ve diğerleri *J. Chem. Soc.* **1933**, 1419-1423). Bu sentezde kullanılan tasarım ve tepkimelerle ilgili olarak aşağıdaki soruları inceleyiniz.

- Haworth ve çalışma arkadaşları neden **3**'teki asetal fonksiyonel gruplarını oluşturdular?
- Asetallerden bir tanesinin oluşum mekanizmasını yazınız.
- Asetallerden birisinin (**4**'ten **5**'e) hidrolizi için bir mekanizma yazınız. Tepkime ortamında suyun olduğunu kabul ediniz.
- 5**'ten **6**'ya giden tepkimede, sodyum amalgam ile asit (örneğin; HCl) bulunduğunu kabul edebilirsiniz. Burada nasıl bir tepkime oldu ve tepkime gerçekte hangi fonksiyonel grup üzerinden yürüdü?
- 7**'nin aldehit karbonilinden bir fenilhidrazon oluşumu için bir mekanizma yazınız. [$\text{C2}'$ 'deki hidrazon grubunu dikkate almayınız. Bölüm 22'de bu tür hidrazonların (ozason denir) oluşumunu öğreneceğiz.]
- Askorbik asitte (**1**), sonunda lakton karbonil karbonunu oluşturan karbon atomunu katmak için hangi tepkime kullanılmıştır?





Bölüm 17



Aldehitler ve Ketonlar II. Aldol Tepkimeleri

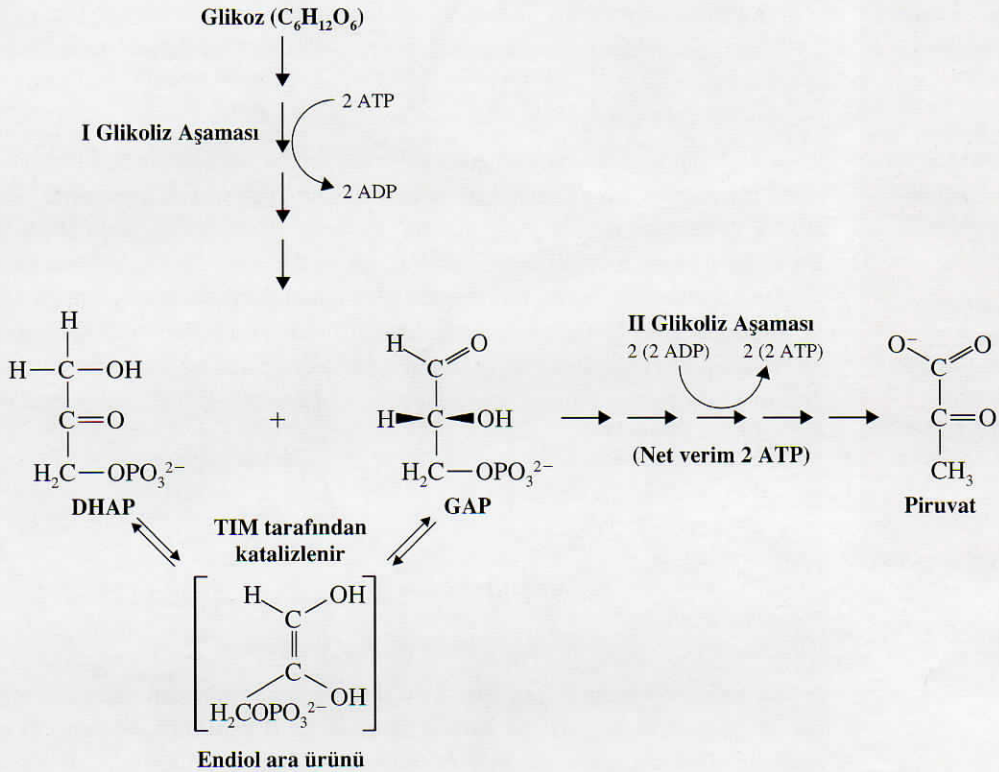
TIM (Trioz Fosfat İsomeras), Enol Üzerinden Karbonun Geri Kazanımı

Bir enol, bir vinil alkol veya bir alken alkoldür. Enoller bu bölümde öğreneceğimiz tepkimelerde olduğu kadar hayatın da merkezindedir. Örneğin enol ara ürünü, tüm canlıların glikoz parçalanmasıyla enerji üretilmesi için kullandıkları bir yol olan glikolizde anahtar rol oynar. Enol ara ürünü olmasaydı, yalnız glikolizden ATP oluşumunda net verim sıfır olurdu.



Glikolizin ilk aşamasında, glikozun C_6 molekülü, iki farklı C_3 molekülüne bölünür [dihidroksiaseton fosfat (DHAP) ve yukarıda köşedeki fotofrafta gösterilen gliseraldehit-3-fosfat (GAP)]. Bu süreç, 2 ATP molekülünün oluşumunda enerji *tüketir*. Glikolizin ikinci aşamasında, C_3 ara ürünlerinden birisinin (GAP) metabolizması iki ATP molekülünün oluşmasına neden olur. Bu yüzden, glikolizin enerji üretim verimi, bu noktaya

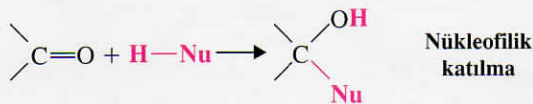
kadar sıfırdır. Bununla birlikte, trioz fosfat izomeraz (TIM, veya TPI) denilen bir enzim glikozdan oluşan kullanılmamış C_3 ara ürününü (DHAP) geri kazanır ve böylece glikolizin ikinci aşamasına geçmek mümkün olur. İkinci C_3 biriminin metabolizması fazladan iki ATP molekülü üretir, ve toplam verim bir glikoz molekülünden iki ATP'nin glikoliziyle sonuçlanır.



Enoller ve enolatları (enolün konjuge bazı), karbon-karbon bağları yapılan tepkimelerde kullanacağız; aldol tepkimesi olarak bilinen tepkime buna bir örnektir. İlginçtir ki, glikolizdeki DHAP ve GAP'yi oluşturan temel bileşikler aldol olarak bilinen molekül tipidir (β -hidroksi grup içeren bir aldehit veya keton). Bu temel bileşik, aldolaz denilen bir enzim tarafından DHAP ve GAP'ye parçalanır.

17.1 KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN α -HİDROJENLERİNİN ASİTLİĞİ: ENOLAT ANYONLARI

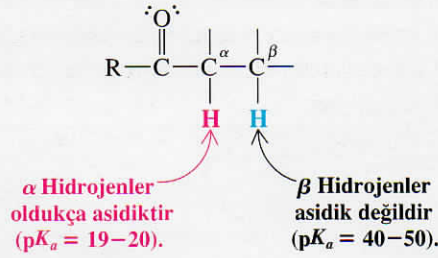
16. Bölümde, aldehitlerin ve ketonların önemli özgün özelliklerinden birinin, onların, karbonil gruplarına nükleofilik katılma yapabilme yetenekleri olduğunu görmüştük.



Karbonil bileşiklerinin ikinci önemli özgün özelliği karbonil grubuna bağlı karbon atomlarındaki hidrojen atomlarının sıradışı asitliğidir. (Bu hidrojen atomları, genellikle

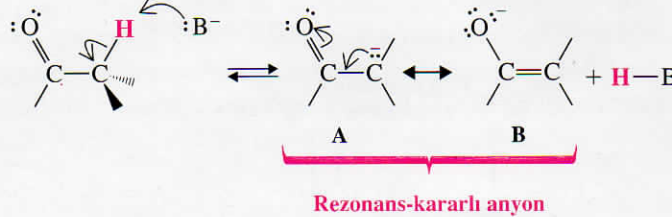
17.1 Karbonil Bileşiklerinin α -Hidrojenlerinin Asitliği: Enolat Anyonları
17.2 Keto ve Enol Tautomerleri
17.3 Enoller ve Enolat Anyonları Üzerinden Olan Tepkimeler
17.4 Aldol Tepkimeleri: Enolat Anyonlarının Aldehitlere ve Ketonlara Katılması
17.5 Çapraz Aldol Tepkimeleri
17.6 Aldol Kondensasyonlarıyla Halkalanmalar
17.7 Lityum Enolatlar
17.8 α -Selenleme: α,β -Doymamış Karbonil Bileşiklerinin Sentezi
17.9 α,β -Doymamış Aldehitler ve Ketonlara Katılmalar

α -hidrojenler olarak tamamlanır ve bağlı oldukları karbon atomuna α -karbon denir.)

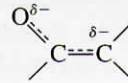


α -Hidrojenlerin asidik olduğunu söylediğimizde, onların karbon atomuna bağlı hidrojen atomlarına göre sıradışı bir asidik özellik gösterdiğini kastederiz. Pek çok basit aldehit ve ketonun α -hidrojenlerinin pK_a değerleri 19-20 civarındadır ($K_a = 10^{-19} - 10^{-20}$). Bu, onların etinin hidrojen atomlarından, $pK_a = 25$ ($K_a = 10^{-25}$), daha asidik; etinin ($pK_a = 44$) ve etanın ($pK_a = 50$) hidrojenlerinden çok daha fazla asidik olduğu anlamındadır.

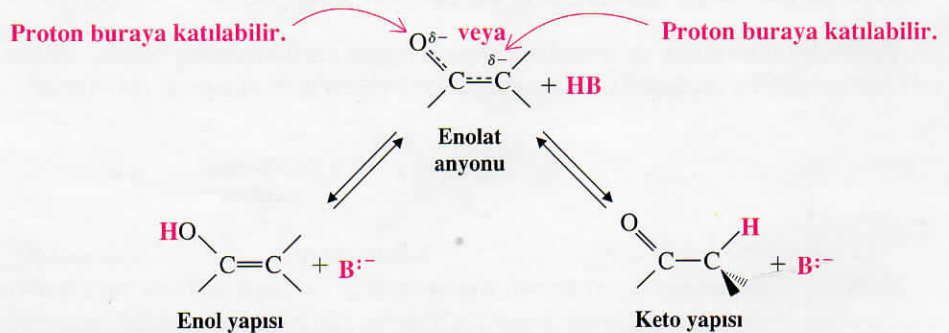
Karbonil bileşiklerinin α -hidrojenlerinin sıradışı asitliğinin nedenleri açıktır: Karbonil grupları kuvvetli elektron çekicidir (Alt bölüm 3.10) ve bir karbonil bileşiği bir α -proton kaybederse, oluşan anyon rezonansla kararlı kılınır. Anyonun negatif yükü dağıtılır.



Bu tepkimeden, bu anyon için A ve B rezonans yapılarının yazılabileceğini görüyoruz. A yapısında, negatif yük karbon üzerinde ve B yapısında, negatif yük oksijen üzerindedir. Her iki yapı da melez katkıda bulunur. A yapısı, B'nin daha zayıf karbon-karbon π -bağına göre daha kuvvetli olan karbon-oksijen π -bağı tarafından yeğlenmesine rağmen, B yapısı melez daha çok katkıda bulunur çünkü, oldukça elektronegatif olan oksijen negatif yükü daha iyi barındırabilir. Melezi aşağıdaki yolla gösterebiliriz.

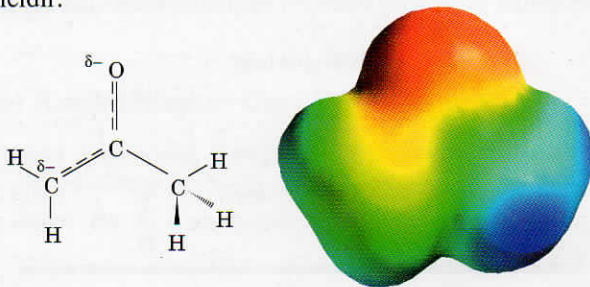


Bu rezonans-kararlı anyon bir proton aldığında aşağıda gösterilen iki yoldan birisi gerçekleşebilir: Protonu, keto yapısı denilen başlangıç karbonil bileşiğini oluşturmak üzere karbon üzerine ya da bir enol oluşturmak üzere oksijen üzerine alabilir.



Her iki tepkime de tersinirdir. Enolle olan ilişkisinden dolayı, rezonans kararlı anyon **enolat anyonu** olarak adlandırılır.

Asetonun enolat anyonu için hesaplanmış bir elektrostatik potansiyel haritası aşağıda görülmektedir. Bu harita, asetonun enolat anyonunun elektron yoğunluğunun en dış derecesini (van der Waals yüzeyini) yaklaşık olarak belirtmektedir. Oksijene yakın olan kırmızı renk, oksijenin, anyonun aşırı negatif yükünü daha iyi kararlı kılabilen olmasıyla uyumludur. α -Hidrojenin uzaklaştırıldığı yerdeki karbondaki sarı renk, fazla negatif yükün birazının orada yerleşik olduğunu da belirtir. Bu anlatımlar, elektronegatiflik etkilere ve rezonansa dayalı melezdeki yük dağılımı hakkındaki yukarıda verilen yorumlarla paraleldir.

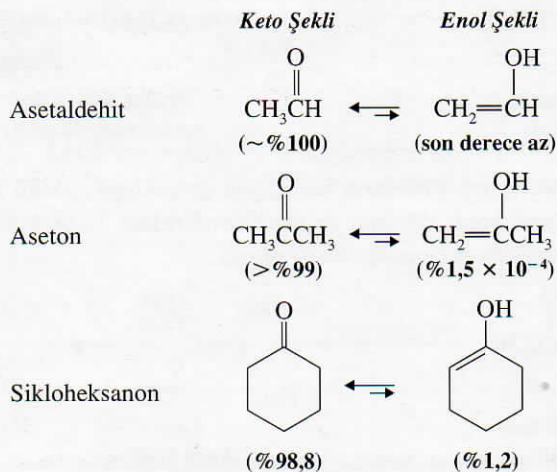


Asetonun enolatı

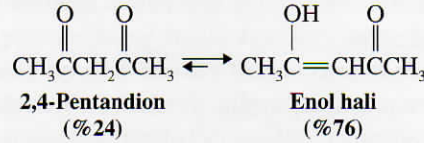
17.2 KETO VE ENOL TAUTOMERLERİ

Karbonil bileşiklerinin keto ve enol şekilleri özel tipte yapı izomerleridir. Çok az asit veya baz varlığında birbirine kolayca dönüştükleri için, kimyacılar bu tür yapı izomerlerini tanımlayan özel bir terim kullanırlar. Birbirine dönüşebilen keto ve enol hallerine **tautomerler** denir ve onların birbirine dönüşümüne **tautomerleşme** adı verilir.

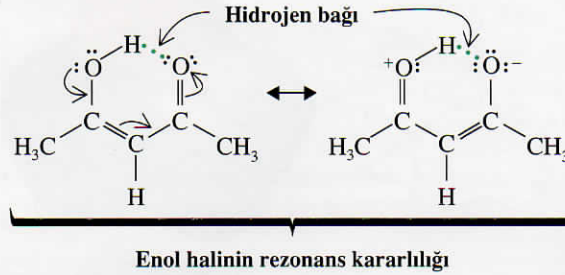
Çoğu şartlar altında, denge halindeki keto–enol tautomerlerine rastlarız. (Sıradan laboratuvar cam kaplarının yüzeyleri birbirine dönüşümü katalizleyebilir ve dengeyi oluşturabilir.) Asetaldehit ve aseton gibi basit, tek karbonilli bileşikler için, dengede bulunan enol halinin miktarı *çok azdır*. Asetonda %1'in çok altındadır, asetaldehitte ise enol derişimi belirlenemeyecek kadar azdır. Tek karbonilli bileşiklerin aşağıdaki keto şekillerinin daha kararlı oluşu, karbon–karbon π -bağı ile karşılaştırıldığında karbon–oksijen π -bağının daha güçlü ($\sim 250 \text{ kJ mol}^{-1}$ 'e karşı $\sim 364 \text{ kJ mol}^{-1}$) olmasıyla ilişkilendirilebilir.



Moleküllerindeki karbonil grupları bir $-\text{CH}_2-$ grubu ile ayrılmış bileşiklerde (β -dikarbonil bileşikleri olarak adlandırılır) dengede var olan enol miktarı oldukça yüksektir. Örneğin; 2,4-pentandion, %76 oranında enol halinde bulunur.



β -dikarbonil bileşiklerinin enol hallerinin daha kararlı olması, konjuge ikili bağların rezonans kararlılığı ve (halka halindeki) hidrojen bağından kazanılan kararlılık ile ilişkilendirilebilir.



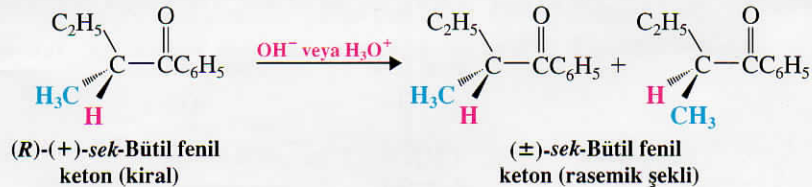
Problem 17.1

- Tüm pratik amaçlar için, 2,4-sikloheksadien-1-on bileşiği tamamen enol halinde bulunur. 2,4-Sikloheksadien-1-onun yapısını ve enol halini yazınız. Hangi özel etken enol halinin kararlılığını açıklar.

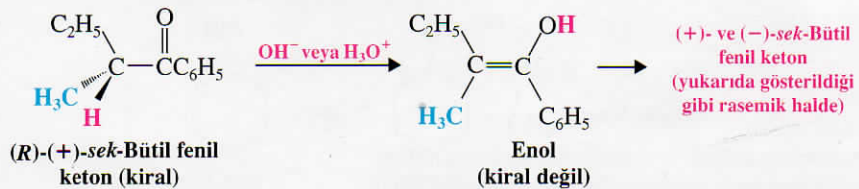
17.3 ENOLLER VE ENOLAT ANYONLARI ÜZERİNDEN OLAN TEPKİMELE

17.3A Rasemleşme

Eğer (+)-*sek*-bütil fenil ketonun (aşağıdaki tepkimeye bakınız) sulu etanoldeki çözeltisi asitlerle veya bazlarla etkileştirilirse, çözelti aşamalı olarak optikçe aktifliğini kaybeder. Bir süre sonra, ketonun ortamdaki alınmasıyla onun rasemleşmiş olduğu görülür.



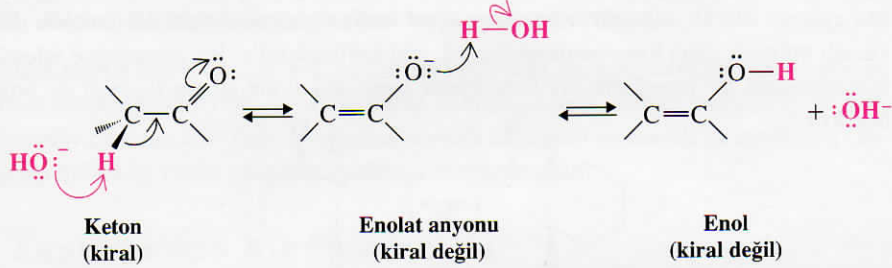
Rasemleşme, asitler veya bazların varlığında gerçekleşir, çünkü keton yavaş fakat geri dönüşümlü olarak enole dönüşür ve *enol de akiraldir*. Enol, keto haline geri döndüğünde, eşit miktarlarda iki enantiyomeri oluşur.



Baz, bir enolat anyonu ara ürününün oluşumu üzerinden enol oluşumunu katalizler;

Tepkime için Bir Mekanizma

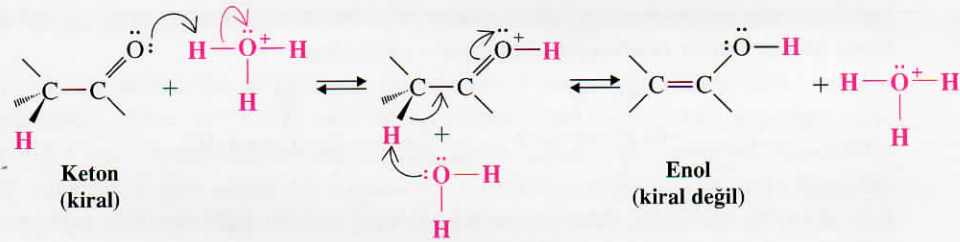
Baz-Katalizli Enolleşme



Asit, enolleşmeyi aşağıdaki gibi katalizleyebilir:

Tepkime için Bir Mekanizma

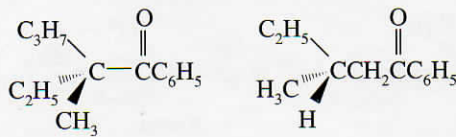
Asit-Katalizli Enolleşme



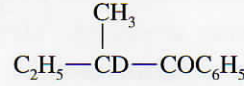
Halkasız ketonlarda, oluşan enol veya enolat anyonu (*E*) veya (*Z*) olabilir. (*E*) İzomerinin bir taraftan protonlanması ve (*Z*) izomerinin de aynı taraftan protonlanması enantiyomerleri oluşturur.

Aşağıdakiler gibi olan optikçe aktif ketonların asit veya baz katalizle rasemleşmeye uğramalarını bekler miydiniz? Cevabınızı açıklayınız.

Problem 17.2

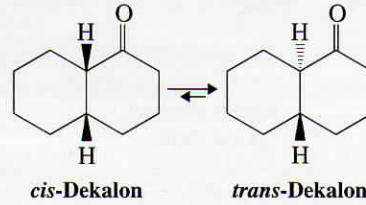


Problem 17.3 ➤ *sek*-Bütil fenil keton D_2O varlığında OD^- veya D_3O^+ ile etkileştirildiğinde hidrojen-döteryum değişimine uğrar ve aşağıdaki bileşiği oluşturur.



Bu davranışı açıklayan mekanizmalar yazınız.

Diastereomerler, yalnız bir stereomerkezdeki konfigürasyonları farklı olduğunda bazen **epimer** olarak adlandırılırlar. Keto-enol tautomerleşmesi bazı durumlarda daha az kararlı epimeri daha kararlıya çevirmek için kullanılabilir. Bu dengeleme işlemi **epimerleşmenin** bir örneğidir. *cis*-Dekalonun *trans*-dekalona epimerleşmesi de buna bir örnektir.



Problem 17.4 ➤ Etanol içerisindeki sodyum hidroksiti kullanarak *cis*-dekalonun *trans*-dekalona epimerleşmesi için bir mekanizma yazınız. *trans*-Dekalonun *cis*-dekalondan daha kararlı olma nedenini gösteren sandalye konformasyonu yapılarını çiziniz.

17.3B Ketonların Halojenlenmesi

α -Hidrojen içeren ketonlar, halojenlerle kolayca yer değiştirme tepkimesi verirler. Bu halojenlenme tepkimelerinin hızları *asitler veya bazların ilavesiyle artar ve yer değiştirme hemen hemen tamamıyla α -karbona gerçekleşir*:

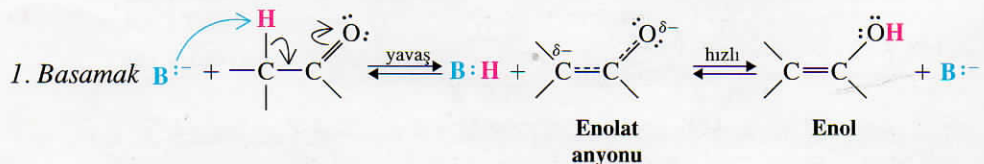


Ketonların bu davranışı, daha önceden karşılaştığımız iki ilgili özellikle açıklanabilir: ketonların α -hidrojenlerinin asitliği ve ketonların enol oluşturma eğilimleri.

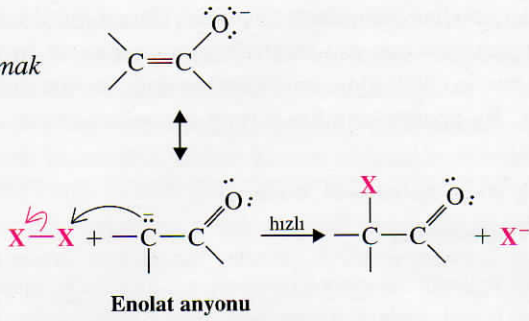
Baz-Destekli Halojenleme Bazların varlığında halojenlenme, bir enolat anyonunun veya bir enolün yavaş oluşumu; ardından enolat anyonunun veya enolün halojenle hızlı bir tepkimesi üzerinden gerçekleşir.

Tepkime için Bir Mekanizma

Aldehitlerin ve Ketonların Baz Destekli Halojenlenmesi



2. Basamak

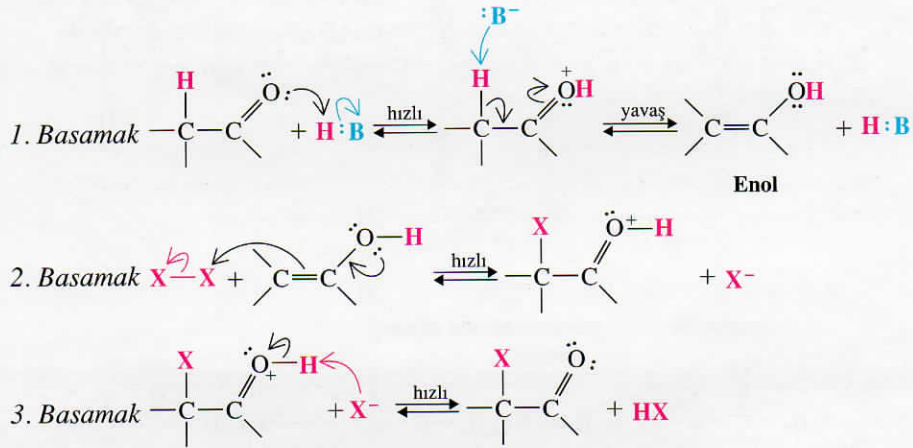


17.3C'de göreceğimiz gibi, çoklu halojenlenme de meydana gelebilir.

Asit-Katalizli Halojenleme Asitlerin varlığında halojenlenme bir enolün yavaş oluşumu ve ardından, enolün halojenle hızlı tepkimesi üzerinden meydana gelir.

Tepkime için Bir Mekanizma

Aldehitler ve Ketonların Asit-Katalizli Halojenlenmesi



Bu mekanizmaları destekleyen kanıtların bir kısmı, tepkimelerin kinetik çalışmalarından elde edilir. Hem baz-destekli hem de asit-katalizli ketonların halojenlenmesi, *başlangıç hızlarının halojen derişiminden bağımsız olduğunu gösterir*. Yazdığımız mekanizmalar bu gözlemlerle uyumludur: Her iki durumda da mekanizmanın yavaş basamağı, halojenin işe karışmasından önce meydana gelir. (Başlangıç hızları halojenin cinsinden de bağımsızdır; bakınız Problem 17.6.)

Ketonların baz içerisindeki halojenlenmesinin neden, “baz katalizli”den daha çok “baz-destekli” olduğunu söyleriz?

◀ **Problem 17.5**

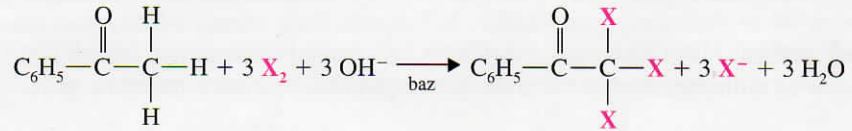
Az önce sunduğumuz halojenlenme mekanizmaları için ek kanıtlar şu gerçeklerden elde edilir: (a) Optikçe aktif *sek*-bütil fenil keton, asit-katalizli halojenlenme hızına

◀ **Problem 17.6**

tam eşdeğer bir hızla asit katalizli rasemleşmeye uğrar. (b) *sek*-Bütıl fenil ketonun asit-katalizli iyotlanma tepkimesinin hızı asit-katalizli bromlanmasının hızıyla aynıdır. (c) *sek*-Bütıl fenil ketonun baz-katalizli hidrojen-döteryum değişim hızı ile baz-destekli halojenlenme hızı aynıdır. Bu gözlemlerin her birinin sunduğumuz mekanizmaları nasıl desteklediğini açıklayınız.

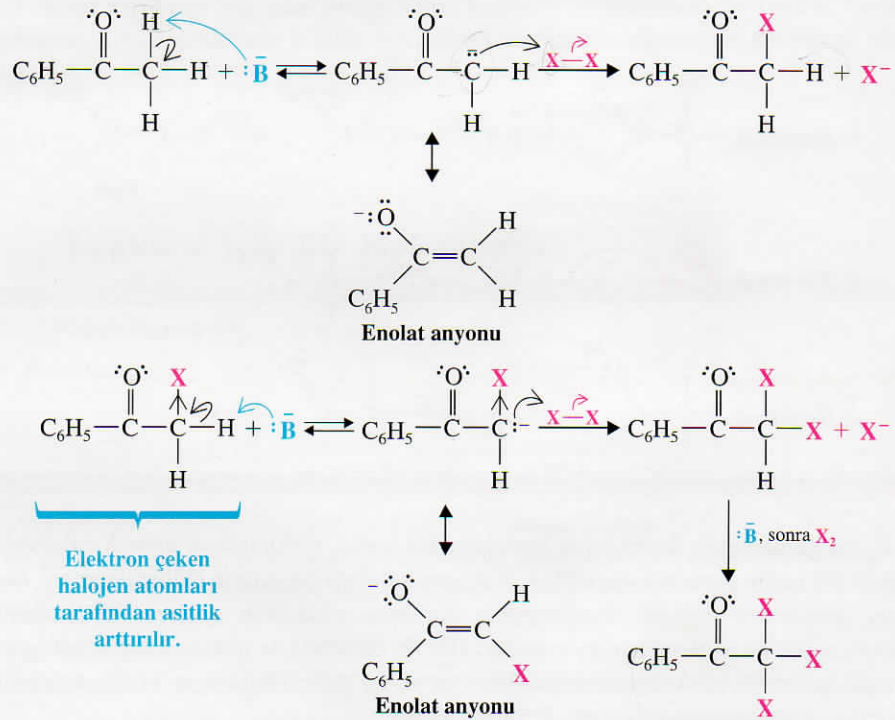
17.3C Haloform Tepkimesi

Metil ketonlar, halojenlerle bazik ortamda tepkimeye girdiklerinde, metil grubunun karbon atomunda daima çoklu halojenlenme meydana gelir. Çoklu halojenlenme, (elektro-negatif olan) ilk halojenin girmesiyle metil karbonundaki kalan tüm hidrojenlerin daha asidik olması nedeniyle gerçekleşir.



Tepkime için Bir Mekanizma

Haloform Tepkimesinin Halojenleme Basamakları



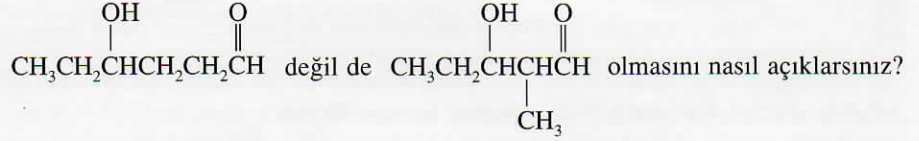
Metil ketonlar halojenlerle sulu sodyum hidroksit (yani *hipohalit çözeltileri**) içerisinde tepkimeye girdiğinde ek bir tepkime meydana gelir. Hidroksit iyonu, trihalo ke-

* Sulu sodyum hidroksit içerisinde halojenin çözülmesi aşağıdaki dengeden dolayı sodyum hipohalit (NaOX) içeren bir çözelti oluşturur.



Problem 17.7 ➤

(a) Propanal ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$) bir baz ile etkileştirildiğinde oluşacak aldol katılma tepkimelerindeki tüm basamakları gösteriniz. (b) Aldol katılma ürününün

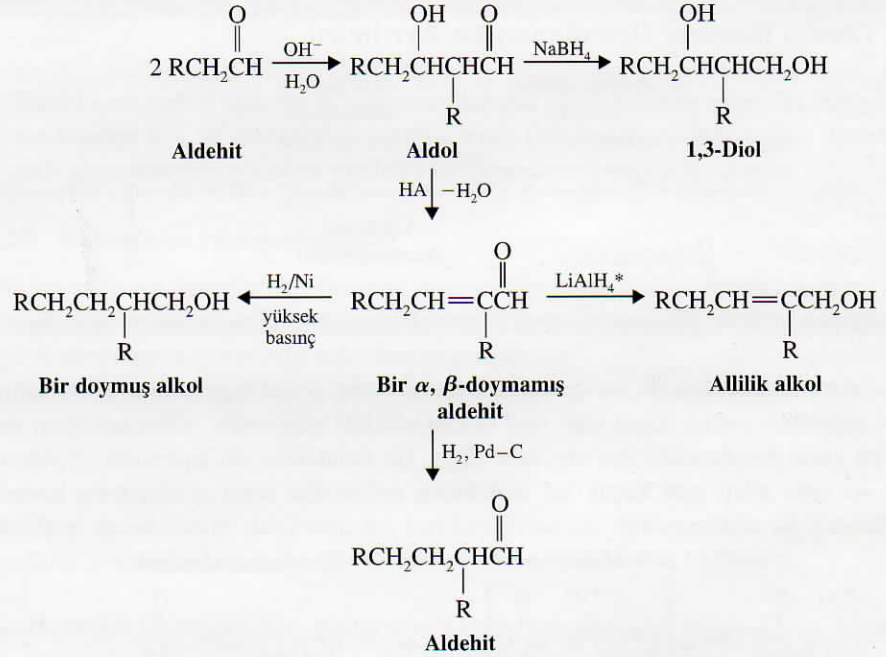


(c) Tepkime karışımı ısıtılırsa hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz?



Aldol tepkimesi: sentezler için bir araç.

Aldol tepkimesi, organik sentezlerde önemlidir, çünkü bize, iki küçük molekülün aralarında bir karbon-karbon bağı oluşturarak bağlandığı bir yöntem sağlar. Aldol ürünlerini, iki fonksiyonel grup ($-\text{OH}$ ve $-\text{CHO}$) içermesi nedeniyle, sonraki başka tepkimelerde de kullanabiliriz. Bununla ilgili bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

**Problem 17.8** ➤

1-Bütanolün sentezi için olan endüstriyel süreçlerden birisi asetaldehit ile başlar. Bu sentezin nasıl devam ettirileceğini gösteriniz.

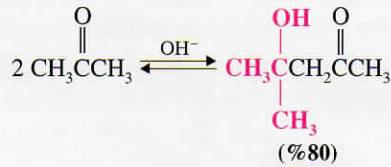
Problem 17.9 ➤

Bütanalden başlayarak aşağıdaki her bir ürünün nasıl sentezlenebileceğini gösteriniz.

- 2-Etil-3-hidroksiheksanal
- 2-Etil-2-heksen-1-ol
- 2-Etil-1-heksanol
- 2-Etil-1,3-heksandiol (böcek kovucu "6 – 12")

* LiAlH_4 α, β -doymamış aldehitlerin ve ketonların karbonil grubunu temizce indirger. NaBH_4 ise çoğu kez karbon-karbon ikili bağını da indirger.

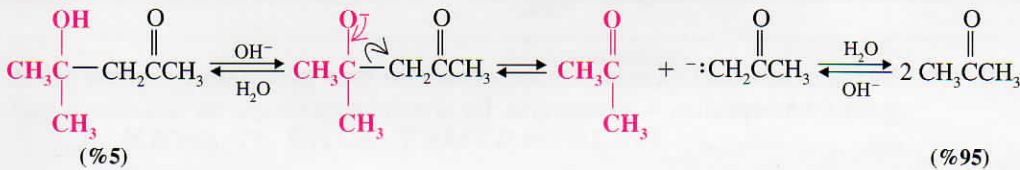
Ketonlar da baz katalizli aldol katılmalarına uğrarlar fakat onlar için denge yeğlenmez. Bununla birlikte, tepkime, oluşan ürünün bazla temas etmeden uzaklaştırılmasına imkan veren özel bir cihaz içerisinde yapılarak bu karmaşıklığın üstesinden gelinebilir. Ürünün uzaklaştırılması dengeyi sağa çevirir ve birçok ketonun da başarılı aldol katılması vermesine imkan sağlar. Örneğin aseton aşağıdaki gibi tepkime verir.



17.4C Aldol Katılmalarının Geri Dönüşümlülüğü

Aldol katılması geri dönüşebilir. Örneğin, eğer asetonan elde edilen aldol katılma ürünü (yukardaki gibi) kuvvetli bir bazla ısıtılırsa, çoğunlukla (%95) aseton içeren denge karışımına geri döner. Bu tür tepkimelere *retro-aldol* tepkimeleri denir.

Biyolojik retro-aldol tepkimesi glikolizde bir anahtar basamaktır. (bkz. Bölüm 16, bölüm açılışı)



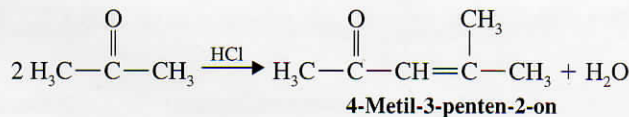
17.4D Asit-Katalizli Aldol Kondensasyonları

Aldol kondensasyonları asit katalizle de yapılabilir. Örneğin; asetonun hidrojen klorür ile etkileştirilmesi bir aldol kondensasyon ürünü olan 4-metil-3-penten-2-onun oluşumuna yol açar. Genel olarak, asit-katalizli aldol tepkimeleri başlangıçta oluşan aldol katılma ürününden su ayrılmasına neden olur.

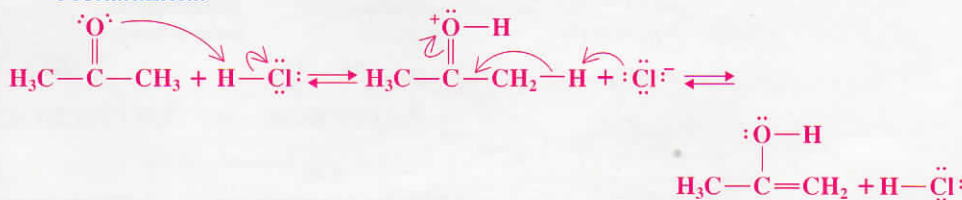
Tepkime için Bir Mekanizma

Asit-Katalizli Aldol Tepkimesi

Tepkime:



Mekanizma:



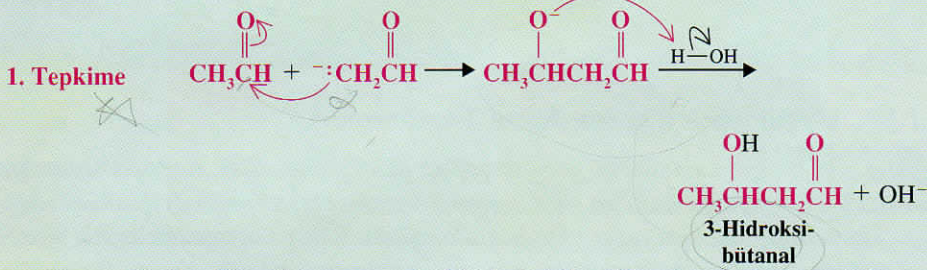
Örnek Problem

Asetaldehit ve propanal arasındaki çapraz aldol katılmasında oluşan, az önce verilen dört ürünün her birinin nasıl oluştuğunu gösteriniz.

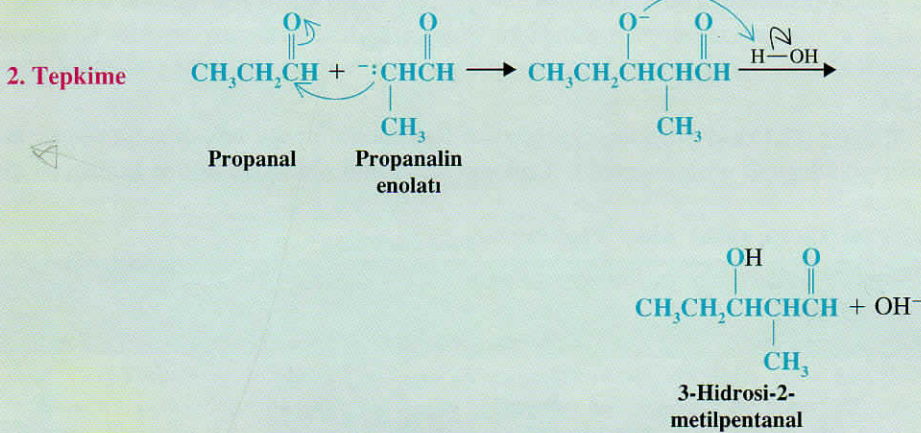
Cevap:

Sulu bazik çözeltide, başlangıçta dört organik yapı vardır: Asetaldehit molekülleri, propanal molekülleri, asetaldehitten türeyen enolat anyonları ve propanalden türeyen enolat anyonları.

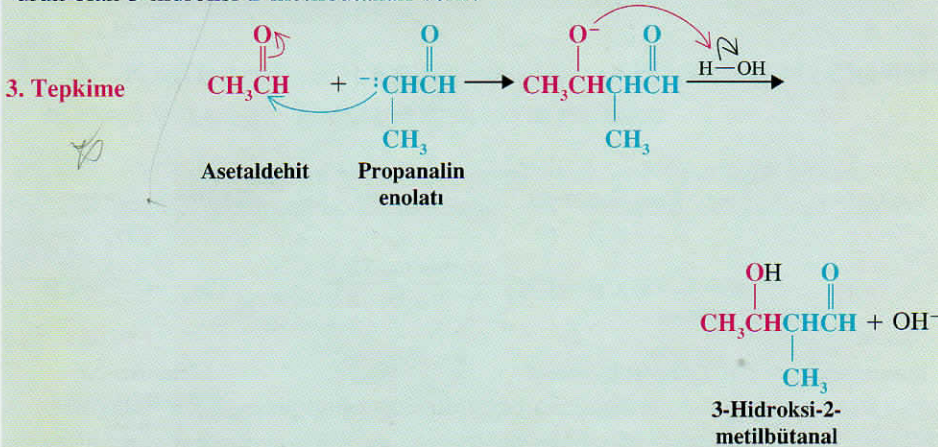
Bir asetaldehit molekülünün kendi enolat anyonu ile nasıl tepkime vererek 3-hidroksibütanal (aldol) oluşturabileceğini daha önce gördük (Alt bölüm 17.4)



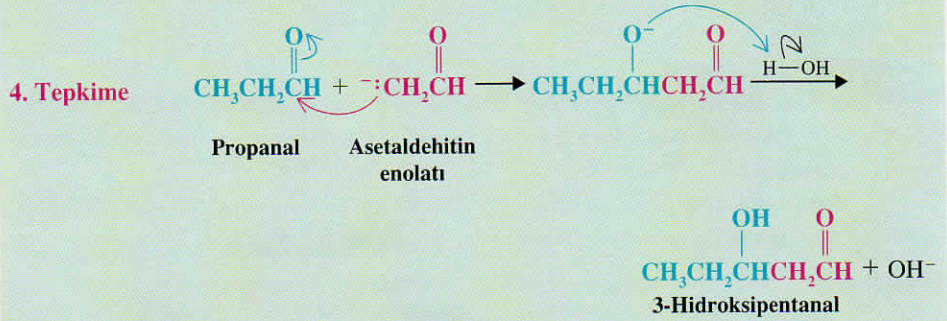
Propanalin kendi enolat anyonu ile 3-hidroksi-2-metilpentanal oluşturmak üzere nasıl tepkimeye girebildiğini de daha önce görmüştük (Problem 17.7)



Asetaldehit ayrıca propanalin enolatı ile tepkimeye girebilir. Bu tepkime, üçüncü ürün olan 3-hidroksi-2-metilbütanalı verir.



Ve son olarak, propanal, asetaldehitin enolatı ile tepkime verebilir. Bu tepkime de dördüncü ürünü açıklar.



17.5A Uygulamalı Çapraz Aldol Tepkimeleri

NaOH gibi bir baz kullanılarak yapılan çapraz aldol tepkimeleri, reaktantlardan biri α -hidrojen içermediğinde ve bu yüzden enolat anyonu oluşturamadığı için kendi-kendine kondensasyona uğrayamadığında kullanışlıdır. Diğer yan tepkimeler, bu bileşen baz içerisine konulup, daha sonra bu karışıma α -hidrojenli bileşik yavaşça ilave edilerek önlenabilir. Bu şartlar altında, α -hidrojenli reaktantın derişimi daima azdır ve bu reaktantın çoğu enolat anyonu olarak bulunur. Meydana gelen ana tepkime enolat anyonu ile α -hidrojensiz bileşik arasındadır. Çizelge 17.1'de sıralanan örnekler bu tekniği göstermektedir. Altbölüm 17.7'de çapraz aldol tepkimesinin diğer bir yöntemini göreceğiz.

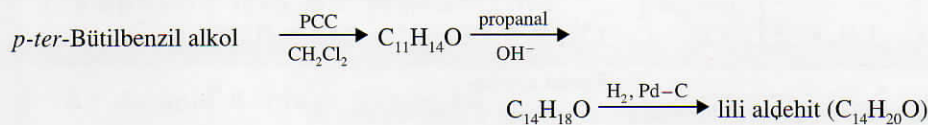
Çizelge 17.1'deki örnekler, çapraz aldol tepkimesinin çoğu kez su ayrılması ile beraber yürüdüğünü göstermektedir. Tepkime şartlarının seçimiyle zaman zaman, su ay-

Çizelge 17.1 Çapraz Aldol Tepkimeleri

α Hidrojensiz Bu Reaktant Baz İçerisinde Konur	α Hidrojenli Bu Reaktant Yavaşça İlave Edilir	Ürün
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ Benzaldehit	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ Propanal	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ 2-Metil-3-fenil-2-propenal (α -metilsinnamaldehyt) (%68)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ Benzaldehit	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHO}$ Fenilasetaldehit	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CHO}$ 2,3-Difenil-2-propenal
HCHO Formaldehit	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ 2-Metilpropanal	$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})\text{CHO}$ 3-Hidroksi-2,2-dimetilpropanal (>%64)

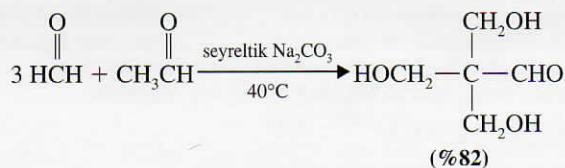
rılmasının olup olmaması yönlendirilebilir, fakat *su ayrılması, uzatılmış bir konjuge sistemin oluşumuna yol açıyorsa özellikle kolaydır.*

Lili aldehit olarak adlandırılan, parfümlerde kullanılan bir bileşiğin sentezinin tas- **Problem 17.12**
lağı aşağıdadır. Eksik yapıların tamamını yazınız.



Sinnamaldehit ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCHO}$) sentezi için çapraz aldol tepkimelerinin nasıl **Problem 17.13**
kullanılacağını gösteriniz. Tepkime için ayrıntılı bir mekanizma yazınız.

Bazık çözeltideki formaldehitin aşırı asetaldehit ile etkileştirildiğinde aşağıdaki tep- **Problem 17.14**
kime olur.

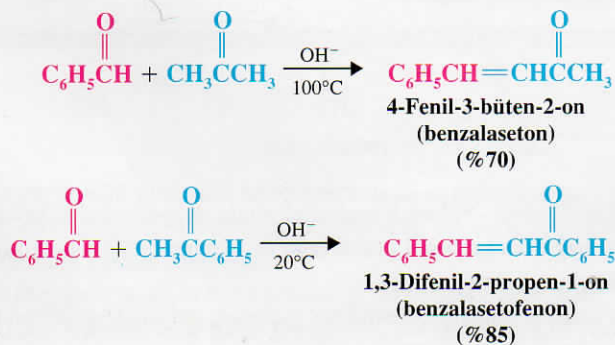


Ürün oluşumunu açıklayan bir mekanizma yazınız.

17.5B Claisen-Schmidt Tepkimeleri

Bileşenlerden birisi olarak keton kullanıldığında olan çapraz aldol tepkimelerine Alman kimyacılar J. G. Schmidt (1880'de tepkimeyi keşfeden) ve Ludwig Claisen (1881 ve 1889 yılları arasında geliştiren) anısına **Claisen-Schmidt tepkimeleri** adı verildi. Bu tepkimeler sodyum hidroksit gibi bazlar kullanıldığında uygulanabilir. Çünkü bu şartlar altında ketonlar, kendi kendilerine yeterli kondensasyon yapamazlar. (Denge yeğlenmez: bkz. Altbölüm 17.4C.)

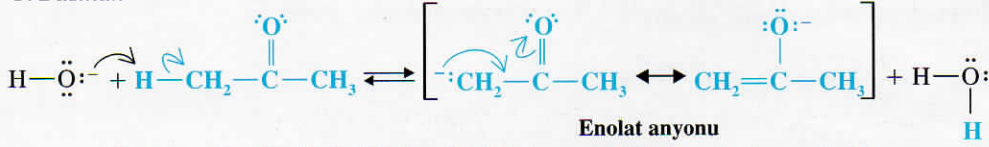
Claisen-Schmidt tepkimelerine iki örnek aşağıda verilmiştir.



Tepkime için Bir Mekanizma

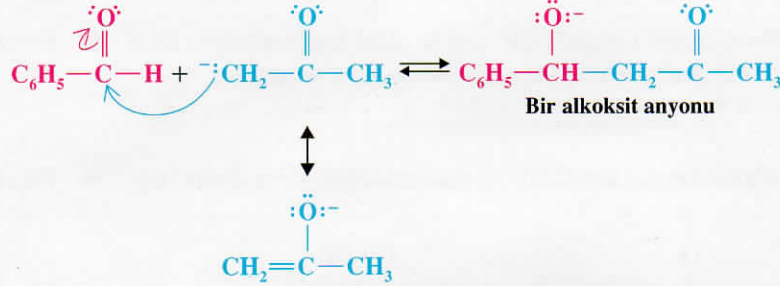
Claisen-Schmidt Tepkimesi

1. Basamak



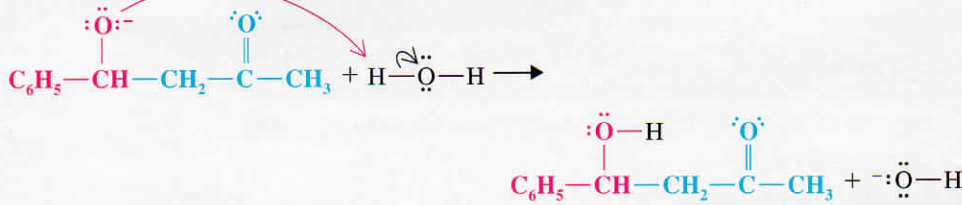
Bu basamakta baz (hidroksit iyonu), bir keton molekülünün α karbonundan bir hidrojen kopararak rezonans-kararlı bir enolat anyonu oluşturur.

2. Basamak

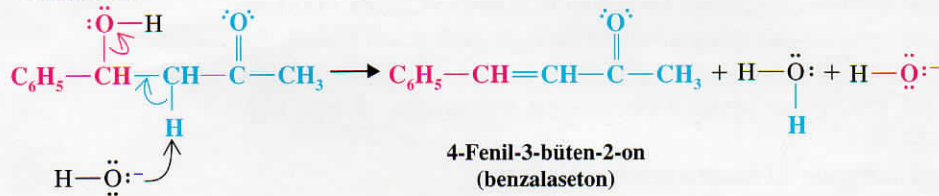


Daha sonra enolat anyonu bir nükleofil olarak—bir karbanyon gibi—davranır ve aldehit molekülünün karbonil karbonuna atak yaparak bir alkoksit anyonu oluşturur.

3. Basamak



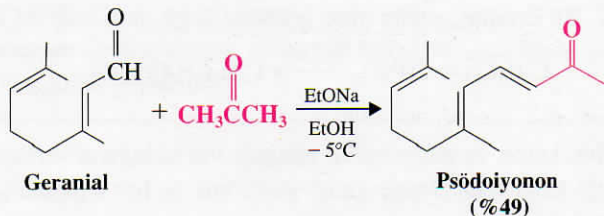
4. Basamak



Su ayrılması konjuge ürünü oluşturur.

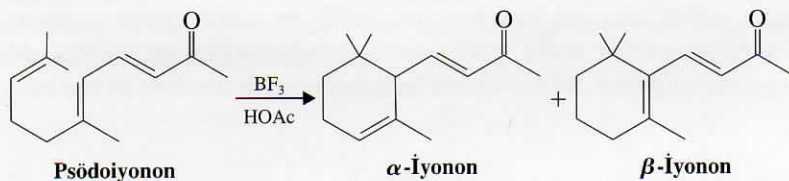
Yukarıda verilen, Claisen-Schmidt tepkimelerinde su ayrılması kolayca gerçekleşir. Çünkü, oluşan ikili bağ hem karbonil grubu hem de benzen halkası ile konjuge dir. Konjuge olan sistem böylece uzatılmıştır.

A Vitamininin ticari sentezinde önemli bir basamak geranial ve aseton arasında Claisen-Schmidt tepkimesinin kullanımını içerir.



Geranial, tropik bir otsu bitkinin yağından elde edilen doğal bir aldehittir. α -Hidrojeni viniliktir ve bu yüzden asitliği önemsizdir. Dikkat edilirse, bu tepkimede de su ayrılması kolayca olur, çünkü su ayrılması konjuge sistemi uzatmıştır.

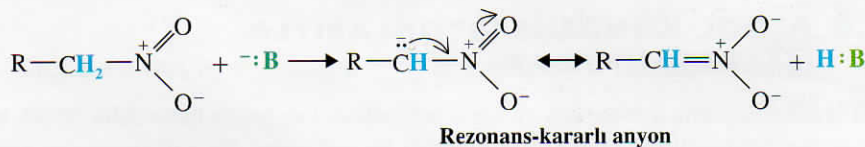
Psödoiyonon, BF_3 ile asetik asit içerisinde etkileştirildiğinde halka kapanması olur ve α ve β -iyononlar oluşur. Bu, A vitamin'in sentezindeki bir sonraki basamaktır. **Problem 17.15**



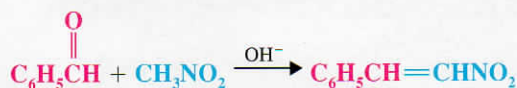
(a) α ve β -iyonon oluşumunu açıklayan mekanizmaları yazınız. (b) β -iyonon ana üründür. Bunu nasıl açıklayabilirsiniz? (c) Hangi iyonon UV görünür bölgede daha uzun dalga boyunda soğurma yapar? Niçin?

17.5C Nitroalkanlarla Kondensasyonlar

Nitroalkanların α -hidrojenleri aldehit ve ketonlarınkinden çok daha fazla asidiktir ($\text{p}K_a = 10$). Bu hidrojen atomlarının asitliği, aldehit ve ketonların α -hidrojenleri gibi, nitro grubunun kuvvetli elektron çekme etkisiyle ve oluşan anyonun rezonans-kararlılığı ile açıklanabilir.



α - Hidrojenler içeren nitroalkanlar, aldehit ve ketonlar ile olan aldol kondensasyonlarını andıran baz-katalizli kondensasyonlara uğrarlar. Benzaldehitin nitrometanla kondensasyonu buna bir örnektir.

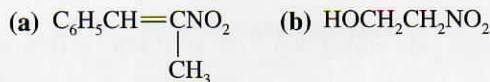


Bu kondensasyon özellikle kullanışlıdır, çünkü ürünün nitro grubu kolayca amino grubuna indirgenebilir. Bu dönüşümü gerçekleştiren tekniklerden biri hidrojen ve bir nikel

katalizör kullanır. Bu karışım, yalnız nitro grubunu değil, ikili bağı da indirger.

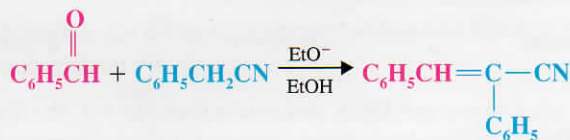


Problem 17.16 ➤ Gerekli aldehit, keton ve nitroalkanın elinizde var olduğunu varsayarak, aşağıdaki her bir bileşiği nasıl sentezleyeceğinizi gösteriniz ve her tepkime için ayrıntılı bir mekanizma yazınız.



17.5D Nitrillerle Kondensasyonlar

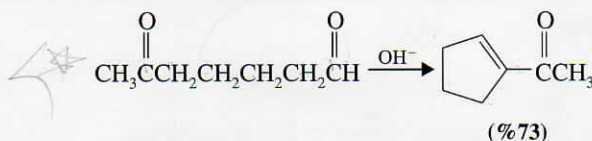
Nitrillerin α -hidrojeleri de yeterince fakat aldehit ve ketonlarınkinden daha az asidiktir. Asetonitrilin asitlik sabiti yaklaşık 10^{-25} ($\text{p}K_a \approx 25$) tir. α -Hidrojenler içeren diğer nitriller de karşılaştırılabilir asitlik gösterirler ve bundan dolayı bu nitriller aldol türü kondensasyonlara uğrarlar. Benzaldehitin fenilasetonitril ile kondensasyonu buna bir örnektir.



Problem 17.17 ➤ (a) Asetonitrilin etandan çok daha asidik olmasını açıklayan asetonitrilin anyonu için rezonans yapılarını yazınız. (b) Benzaldehit ile asetonitril kondensasyonunun mekanizmasını basamak basamak yazınız.

17.6 ALDOL KONDENSASYONLARIYLA HALKALANMALAR

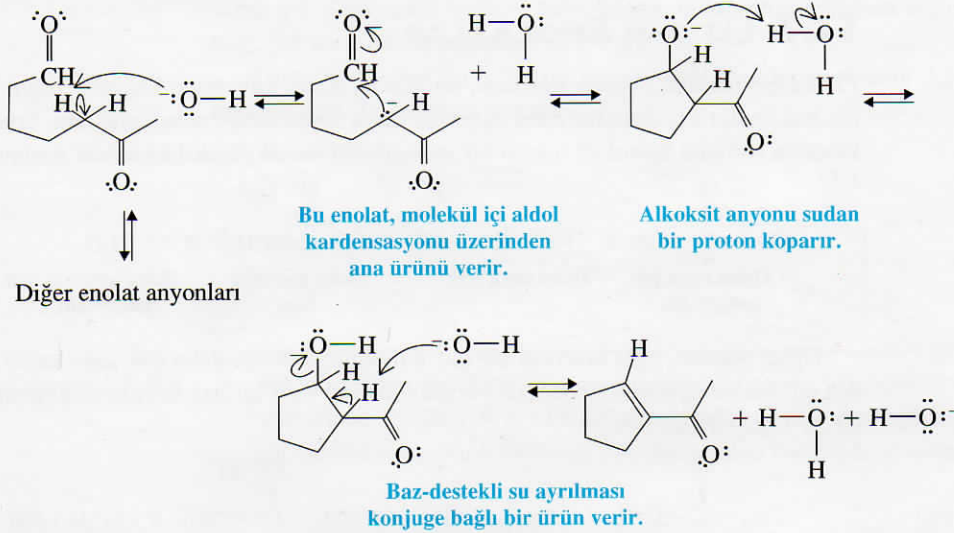
Aldol kondensasyonu, ayrıca, beş ve altı üyeli halkalı (ve bazen hatta daha büyük halkalar içeren) moleküllerin sentezi için elverişli bir yol sunar. Bu halkalanmalar, substrat olarak bir ketoaldehit veya bir diketon kullanılarak bir molekül içi aldol kondensasyonu ile yapılabilir.



Bu tepkime, hemen hemen kesin olarak, en az üç farklı enolatın oluşumunu içerir. Bununla birlikte, molekülün keton tarafından oluşan enolat, ürünün oluşumuna yol açan aldehit grubuna katılır.

Tepkime için Bir Mekanizma

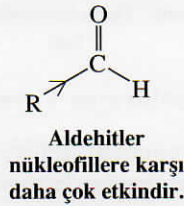
Aldol Halkalanması



Aldehit grubunun katılmaya uğramasını yeğlemesinin nedeni, aldehitlerin nükleofilik katılmaya karşı genellikle daha büyük etkinliğe sahip olmalarından ortaya çıkmış olabilir. Ketonun karbonil karbon atomu daha az pozitifdir (ve bu yüzden nükleofillere karşı daha az etkindir). Çünkü, elektron veren iki alkil grubu taşıyor ve ayrıca sterik olarak daha fazla engellenmiştir.



Aldol halkalanmasında seçicilik, karbonil tipi ve halka büyüklüğü tarafından etkilendir.



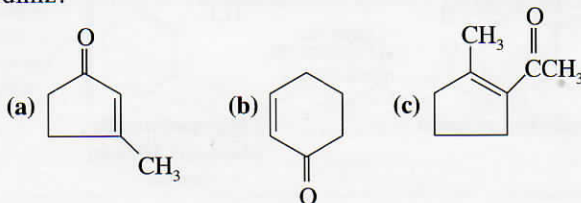
Bu tür tepkimelerde, beş-üyelik halkalar, yedi-üyelik halkalardan çok daha kolay oluşur.

Her durumda su ayrılmasının meydana geldiğini kabul ederek, bir önceki aldol halkalanmasında oluşabilecek diğer iki ürünün yapısını yazınız. (Bu ürünlerden birisi beş-üyelik halka, diğeri ise yedi üyelik halkaya sahip olacaktır.)

◀ **Problem 17.18**

Aşağıdakilerin herbirinin alkol halkalanmasıyla hazırlanmasında hangi başlangıç bileşiğini kullandınız?

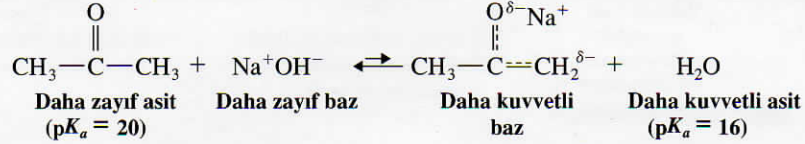
◀ **Problem 17.19**



Problem 17.20 ➤ Hangi deneysel şartlar, moleküller arası kondensasyon sırasında molekül içi aldol tepkimesiyle halkalanma işleminin tercih edilmesini sağlar?

17.7 LİTYUM ENOLATLAR

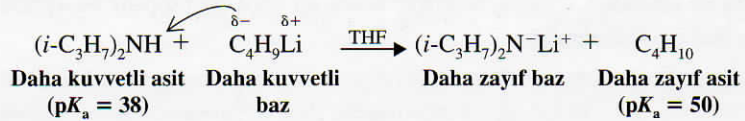
Enolat anyonunun oluşum derecesi, kullanılan bazın kuvvetine bağlıdır. Eğer, kullanılan baz enolat anyonundan daha zayıf ise, daha sonra denge sola kayar. Bu, örneğin, bir ketonun sodyum hidroksit içeren bir sulu çözelti ile etkileştirildiğindeki durumdur.



Diğer yandan, eğer kuvvetli bir baz kullanılırsa denge daha çok sağa kayar. Ketonları enolatlara dönüştürmede çok yararlı olan kuvvetli bir baz **lityum diizopropilamit-tir**, $(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{N}^-\text{Li}^+$.

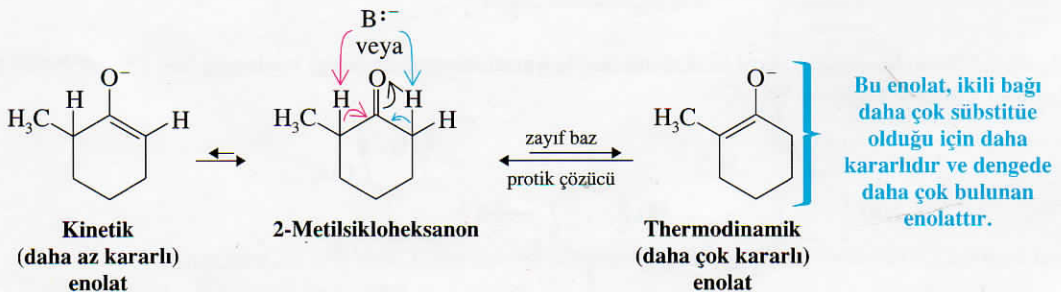


Lityum diizopropilamit (LDA olarak kısaltılır), diizopropil aminin dietil eter veya THF gibi bir çözücünde çözülmesi ve bir alkililyum ile etkileştirilmesiyle hazırlanabilir.



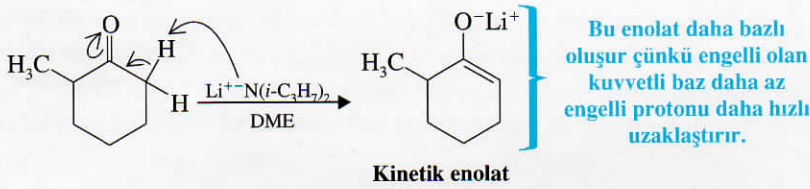
17.7A Enolat Anyonlarının Yerleşimli Oluşumu

2-Metilsikloheksanon gibi simetrik olmayan bir keton iki enolat oluşturabilir. Hangi enolatın daha çok oluştuğu kullanılan baz ve uygulanan şartlara bağlıdır. *Daha fazla sübstitüe olmuş ikili bağa sahip olan enolat termodinamik olarak daha kararlı enolat* [daha çok sübstitüe olmuş alkenin daha kararlı alken olduğu gibi (Altbölüm 7.3)]. Bu enolat, **termodinamik enolat** olarak adlandırılır, dengenin oluşmasına imkan veren şartlarda ana ürün olarak oluşur. Bu, genellikle enolatın bir protik çözücü içerisinde nispeten zayıf bir baz kullanılarak üretilmesi halinde oluşacak olan enolatır.



Diğer yandan, *daha az sübstitüe ikili bağ içeren enolat genellikle daha hızlı oluşur*, çünkü bu enolatın oluşması için uzaklaştırılması gerekli hidrojen sterik olarak daha az engellidir. Tepkime, kinetik (veya hız kontrolü) olarak kontrol edildiği zaman daha çok oluşan bu enolata **kinetik enolat** denir.

Kinetik olarak yeğlenen enolat, lityum diizopropil amitin (LDA) kullanımıyla iyi bir şekilde oluşturulabilir. Bu kuvvetli, sterik olarak engelli baz, ketonun daha az sübstitüe α -karbonundan protonu hızlıca uzaklaştırır. Aşağıdaki örnek, 2-metilsikloheksanonun bu amaçla kullanıldığı bir örnektir. Bu tepkime için kullanılan çözücü DME olarak kısaltılan 1,2-dimetoksietandır ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OCH}_3$). LDA, $-\text{CH}_2-$ α -karbonundan hidrojeni çok daha hızlı uzaklaştırır çünkü daha az engellenmiştir ve orada tepkime verecek iki misli hidrojen vardır.



17.7B Yönlendirilmiş Aldol Tepkimelerinde Lityum Enolatlar

Bir çapraz aldol tepkimesi oluşturmak için en etkin ve kullanışlı yollardan birisi; bir ketondan oluşturulan lityum enolatın bir bileşen ve bir aldehit veya ketonun diğer bileşen olarak kullanımıdır. **Yönlendirilmiş aldol tepkimesi** olarak adlandırılan bir örnek Şekil 17.1’de gösterilmektedir.

Simetrik olmayan ketonlar, lityum diizopropilamit kullanılarak üretilmiş kinetik enolatlar ile yönlendirilmiş aldol tepkimelerinde kullanıldıklarında yer seçimliliğe ulaşılır.

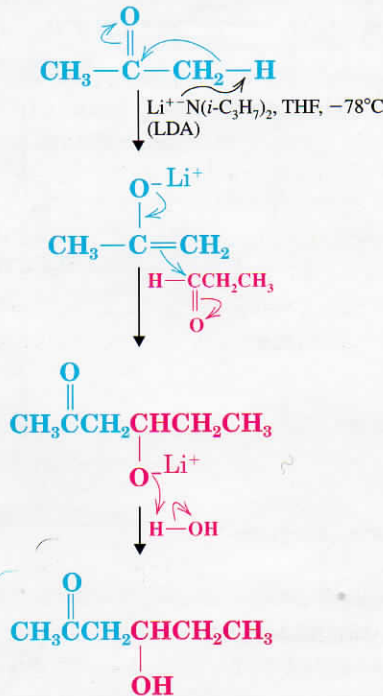


Lityum enolatlar, çapraz aldol tepkimeleri ile yapılan sentezler için bir araçtır.

Keton LDA’ya katılır.
Kuvvetli baz, ketondan α hidrojeni uzaklaştırarak bir enolat üretir.

Aldehit katılır ve enolat, aldehit karbonil karbonu ile tepkimeye girer.

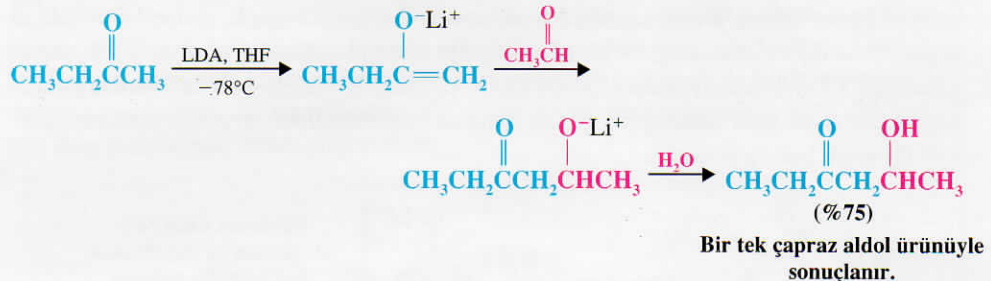
Su ilave edildiğinde, lityum alkoksit protonlanarak bir asit baz tepkimesi meydana gelir.



Şekil 17.1 Bir lityum enolat kullanılarak yapılan yönlendirilmiş bir aldol sentezi.

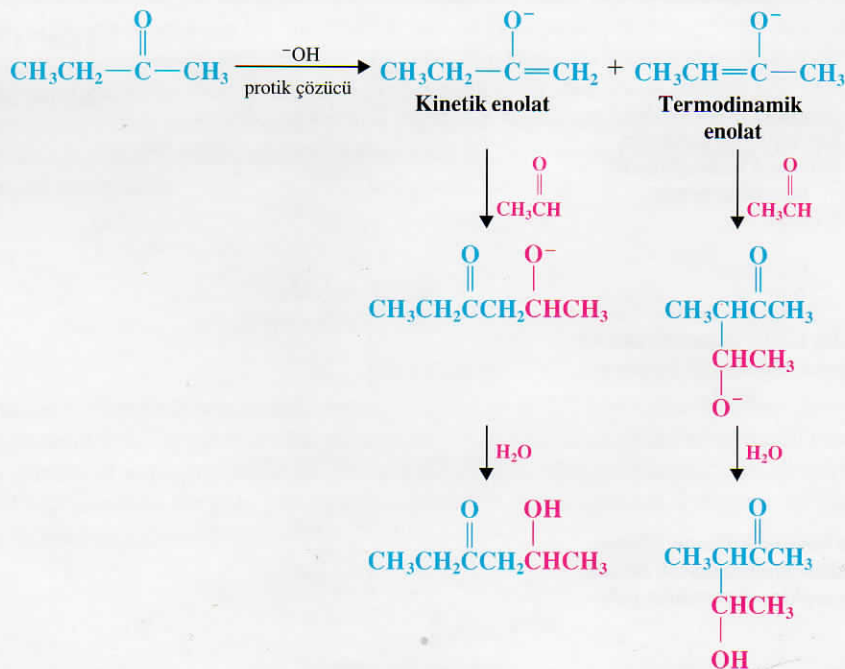
bilir. Bu, daha az süstitüe olmuş α -karbondan protonun uzaklaştırıldığı enolatın oluşumunu sağlar. Aşağıda bununla ilgili bir örnek verilmiştir.

Kinetik Enolat üzerinden Aldol Tepkimesi (LDA kullanarak)



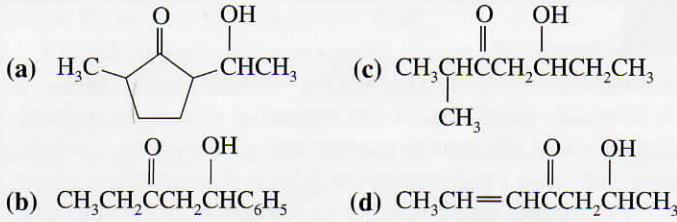
Eğer aldol (Claisen–Schmidt) tepkimesi, baz olarak hidroksit iyonu kullanılarak klasik yolla yapılmış olsaydı (Alt bölüm 17.5B) önemli miktarlarda en az iki ürün meydana gelirdi. Ketonda kinetik ve termodinamik enolatın her ikisi de oluşurdu ve bunların her biri aldehitin karbonil karbonuna katılırdı.

Kinetik ve Termodinamik Enolatların Her İkisi Üzerinden Bir Karışım Oluşturan Aldol Tepkimesi (Protik Şartlarda Daha Zayıf Baz Kullanarak)



Çapraz aldol ürünlerinin bir karışımı ile sonuçlanır.

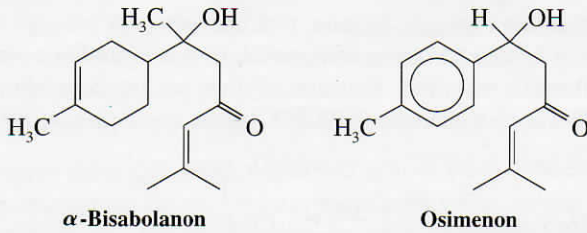
Sececeğiniz ketonlar ve aldehitlerden başlayarak ve lityum enolatlar kullanarak aşağıdakilerin her biri için yönlendirilmiş aldol sentezini gösteriniz.



Problem 17.21

α -Bisabolanon ve osimenon adlarındaki bileşiklerin her ikisi de yönlendirilmiş aldol sentezi ile sentezlenmişlerdir. Her iki sentezde de kullanılan başlangıç bileşiği $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOCH}_3$ 'tür. Siz diğer uygun başlangıç bileşiklerini seçiniz ve (a) α -bisabolanon ve (b) osimenonun sentezini tasarlayınız.

Problem 17.22

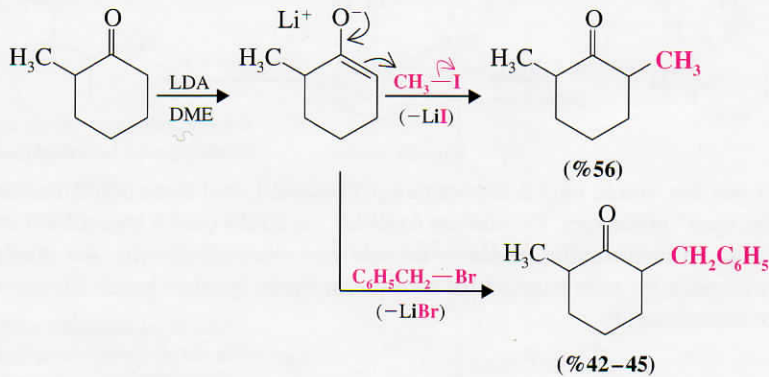


17.7C Lityum Enolatlar Üzerinden Ketonların Doğrudan Alkilleme



Lityum enolatların alkilleme sentezleri için bir araçtır.

Lityum diizopropilamit kullanılarak yapılan lityum enolat oluşumu, ketonların yer seçimli bir yolla alkilleme için kullanışlı bir yol sağlar. Örneğin, 2-metilsikloheksanonun lityum enolatı (Alt bölüm 17.7A) metil iyodür veya benzil bromürle tepkimeye sokulursa sırasıyla, metillenebilir veya benzillenebilir.



Buna benzer alkilleme tepkimelerinin önemli sınırlamaları vardır. Tepkimelerin $\text{S}_{\text{N}}2$ tepkimeleri olması, enolat anyonlarının da kuvvetli baz olması nedeniyle, başarılı alkilleme, yalnızca birincil alkil, birincil benzil ve birincil allilik halojenürler kullanıldığında zaman meydana gelir. İkincil ve üçüncül halojenürler ile ana tepkime ayrılma olur.



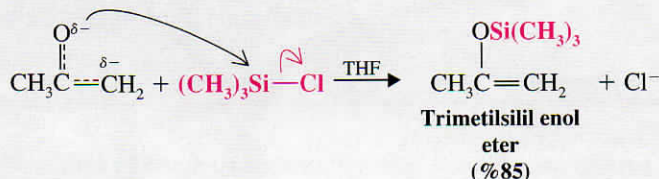
Başarılı bir lityum enolat alkilleme sentezinde anahtar, uygun alkilleme bileşiğinin seçimidir.

Silil Enol Eterleri

Enotat anyonları, oksijen atomunda kısmî negatif yük içermeleri nedeniyle nükleofilik yer değiştirme tepkimelerinde sanki **alkoksit anyonları** imiş gibi tepkime verebilirler. Karbon atomunda kısmî negatif yüke sahip atomları nedeniyle de **karbanyon** olarak tepkime verebilirler. **İki taraftan tepkime verme yeteneğine sahip olan** böyle nükleofilere **ikiz (ambident) nükleofiller** denir.



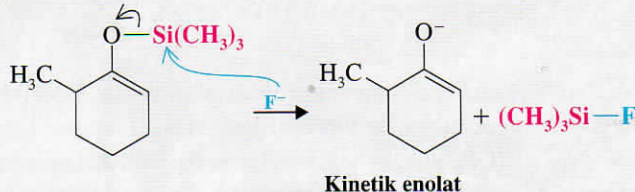
Enolat anyonunun nasıl tepkime vereceği kısmen, tepkime vereceği bileşiğe bağlıdır. **Klorotrialkilsilanlar, hemen hemen tamamen enolatın oksijen atomundan tepkime verme eğilimindedirler.** Kullanılan reaktifler, klorotimetilsilan, *ter*-bütilklorodimetilsilan (TBDMSCl) ve *ter*-bütilklorodifenilsilan (TBDPSCl).



Sililleme adı verilen bu tepkime (bkz. Altbölüm 11.15D), enolatın oksijen atomun yer aldığı, silisyum atomunda bir nükleofilik yer değiştirir ve trimetilsilil enol eterde oluşan oksijen-silisyum bağının çok kuvvetli (bir karbon-silisyum bağından çok daha kuvvetli) olmasından dolayı bu şekilde meydana gelir. Bu etken trimetilsilil enol eter oluşumunu yüksek derecede eksotermik yapar ve bunun sonucu olarak da oksijen atomu üzerinden olan tepkimenin aktifleşme enerjisi, α -karbon atomu üzerinden olan tepkimeninkinden azdır.

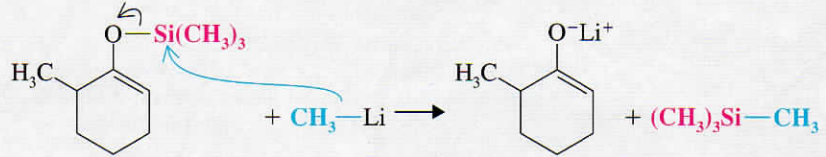


Az önce verilen örnek, enolat anyonunun, trimetilsilil enol etere dönüştürülerek nasıl "yakalandığını" gösteriyor. Bu yöntem özellikle yararlıdır çünkü trimetilsilil eter, gerekli görülürse saflaştırılabilir ve sonra enolata geri dönüştürülebilir. Bu dönüşümün gerçekleştirmesinin bir yolu trimetilsilil enol eterin florür iyonları içeren bir aprotik çözelti ile etkileştirilmesidir.

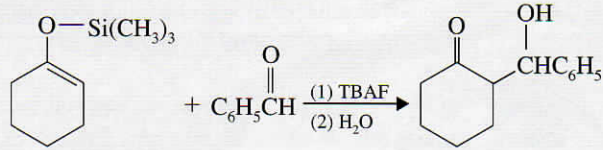


Bu tepkime florür iyonları vasıtasıyla silisyum atomunda gerçekleştirilen bir nükleofilik yer değiştirme tepkimesidir. Florür iyonlarının silisyum atomlarına karşı Si—F bağı çok kuvvetli olduğundan aşırı ilgisi vardır.

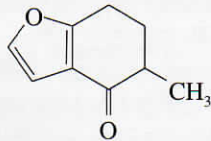
Trimetilsilil enol eteri, tekrar geriye, enolata dönüştürmenin diğer bir yolu da onu metil lityum ile etkileştirmektir.



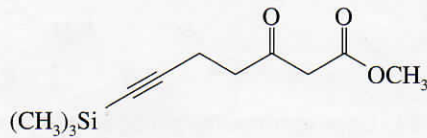
Problem 17.B1 ➤ Sikloheksanondan türetilen trimetilsilil enol eterin benzaldehit ve tetrabütilamoniyum florür, $(C_4H_9)_4N^+F^-$ (TBAF olarak kısaltılır) ile etkileştirilmesi aşağıdaki ürünü vermektedir. Bu tepkimede meydana gelen basamakları gösteriniz.



- (a) Aşağıdaki bileşiğe (iltihap giderici bir bileşik olan ve kahve çekirdeğinde bulunan kafestolün E. J. Corey tarafından yapılan sentezinde bir ara ürün) bir metil grubu sokmak için lityum enolatın yer aldığı bir tepkime yazınız.



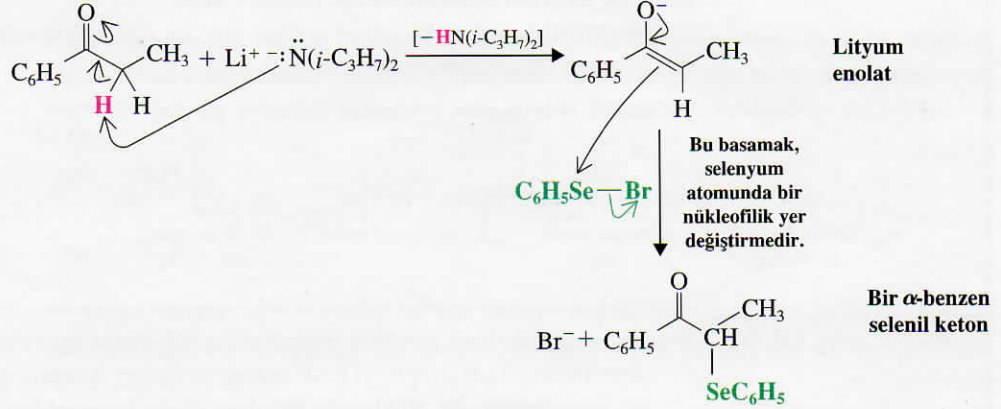
- (b) Dienolatlar, LDA'nın iki eşdeğer miktarı kullanılarak β -keto esterlerden oluşturulabilirler. Bu dienolat, iki enolat karbonundan daha bazik olanı üzerinden seçimli olarak alkillendirilebilir. Aşağıdaki bileşiğin bir dienolat ve uygun bir alkil halojenür kullanılarak yapılan sentezi için bir tepkime yazınız.



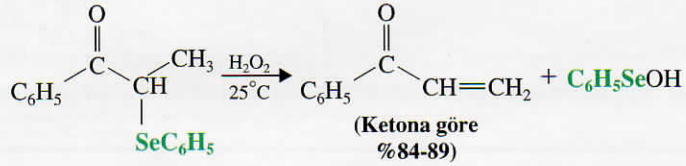
Problem 17.23

17.8 α -SELENLEME: α,β -DOYMAMIŞ KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Lityum enolatlar, α -konumlarında $\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}-$ içeren ürünler vermek üzere benzensele-nil bromür ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SeBr}$) (veya $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeCl}$) ile tepkimeye girerler.

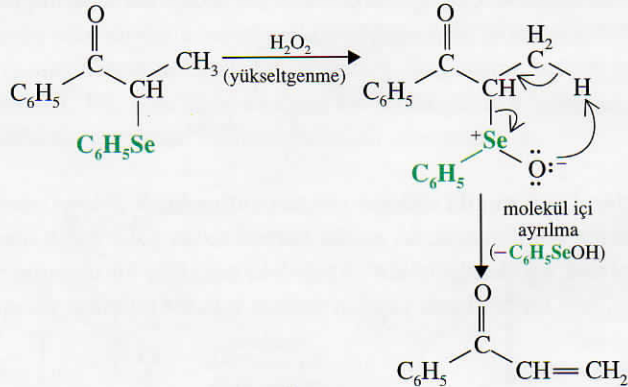


α -Benzenselenil ketonun hidrojen peroksit ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi onu α,β -doymamış ketona dönüştürür.



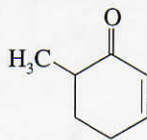
Bu şartlar bir ikili bağın oluşturulması için oldukça ılımlı şartlardır (oda sıcaklığı ve bir nötr çözelti) ve bu yöntemin önemli olması için bir nedendir.

Mekanizma yönünden, α -benzenselenil ketonun, α,β -doymamış ketona dönüşümü iki basamak içerir. İlk basamak H_2O_2 tarafından yapılan yükseltgemedir. İkinci basamak ise selenyum atomuna bağlı negatif yüklü oksijen atomunun bir baz olarak davran-dığı, kendiliğinden olan bir molekül içi ayrılımdır.



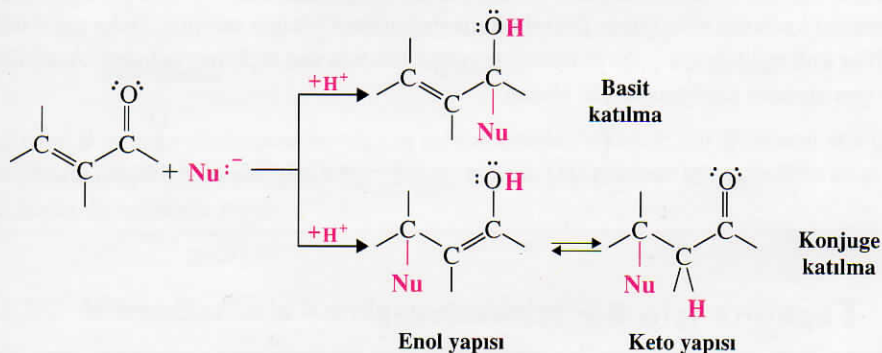
Alt bölüm 20.13B'deki Cope ayrılmasına geldiğimizde bu tür molekül içi ayrılma için başka bir örnek bulacağız.

2-Metilsikloheksanon ile başlayarak aşağıdaki bileşiğin sentezinde α -selenlemeyi nasıl kullanabileceğinizi gösteriniz. **Problem 17.24**

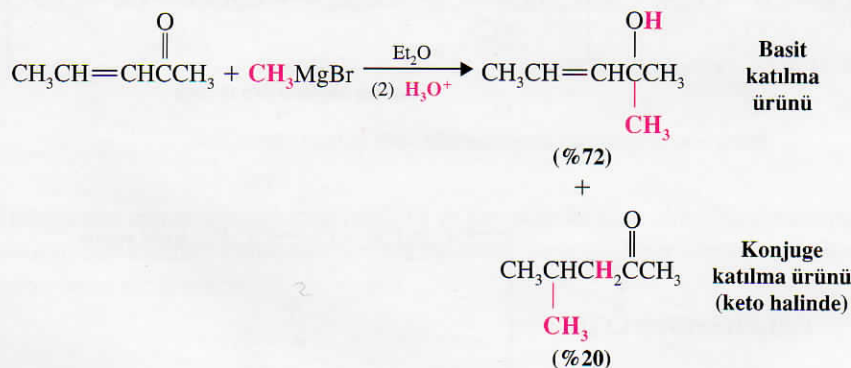


17.9 α,β -DOYMAMIŞ ALDEHİT VE KETONLARA KATILMALAR

α,β -Doymamış aldehitler ve ketonlar bir nükleofilik reaktifle iki yolla tepkime verebilirler. **Basit bir katılma**, yani nükleofilin, karbonilin ikili bağına katılması ile veya **konjuge katılmayla** tepkime verebilirler. Bu iki süreç konjuge dienlerin 1,2- ve 1,4- katılma tepkimelerini (Alt bölüm 13.10) hatırlatır.



Çoğu durumda, aynı karışımda her iki katılma şekli de meydana gelir. Örnek olarak, burada gösterilen Grignard tepkimesini ele alalım.



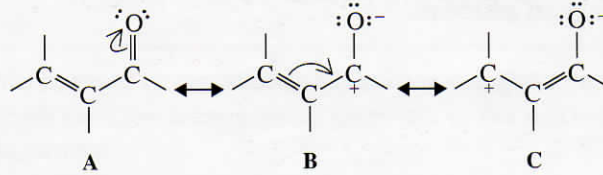
Bu örnekte, basit katılmanın yeğlendiğini görmekteyiz, kuvvetli nükleofiller olması durumunda genellikle bu katılma olur. Konjuge katılma ise daha zayıf nükleofiller kullanıldığı zaman tercih edilir.

α,β -doymamış aldehit ve ketonun toplam melezine katkıda bulunan rezonans yapı-

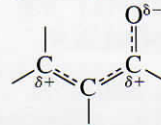


Nükleofil gücünün konjuge ve basit katılmaya etkisine dikkat ediniz.

larını incelersek (A-C yapılarına bakınız) bu tepkimeleri daha iyi anlayacak duruma geliriz.

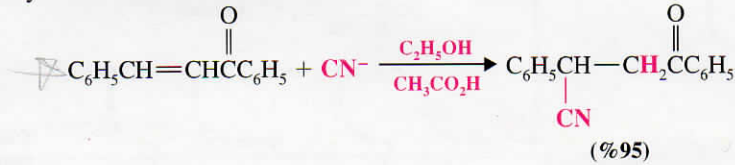


B ve **C** yapıları ayrılmış yükler içermesine karşın melez önemli katkı yapar çünkü, her birinde negatif yük elektronegatif oksijen tarafından taşınmaktadır. **B** ve **C** yapıları ayrıca karbonil karbonu ve β -karbonlarının her ikisinin de kısmi pozitif yük taşıdıklarını gösterir. Bütün bunlar melezi aşağıdaki gibi göstermemiz gerektiğini belirtir.



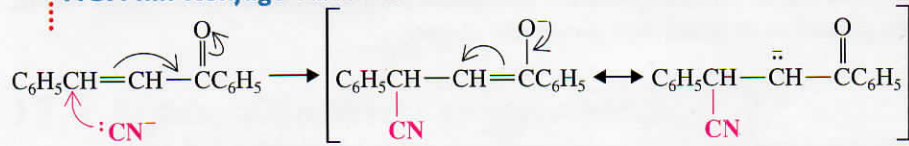
Bu yapı, nükleofilik reaktifin ya karbonil karbonuna ya da β -karbonuna atak yapacağını gösterir.

Basit aldehit ve ketonun karbonil karbonuna katılan hemen her nükleofil, bir α,β -doymamış karbonil bileşiğinin β -karbonuna da katılma gücüne sahiptir. Daha zayıf nükleofiller kullanıldığında çoğu durumda konjuge katılma ana tepkime yoludur. Aşağıdaki hidrojen siyanür katılmasını ele alalım.



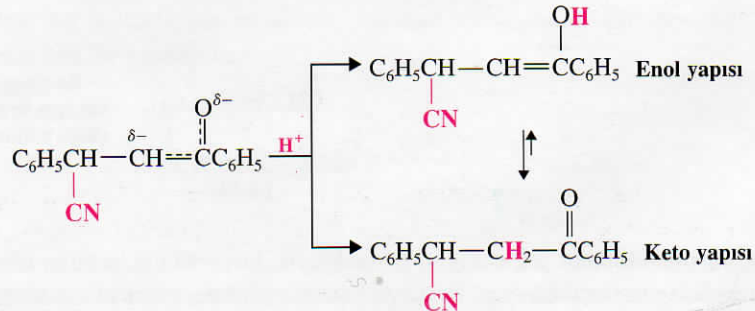
Tepkime için Bir Mekanizma

HCN'nin Konjuge Katılması

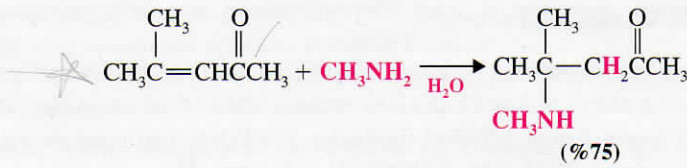


Enolat anyonu ara ürünü

Daha sonra, bu enolat ara ürünü iki yolla proton alır:

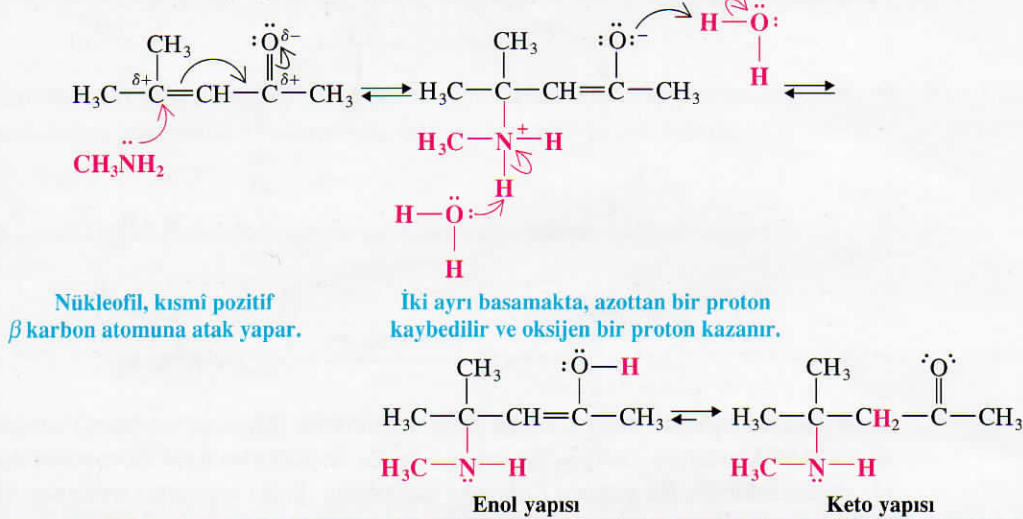


Bu tür katılmalara diğer bir örnek aşağıda verilmiştir:



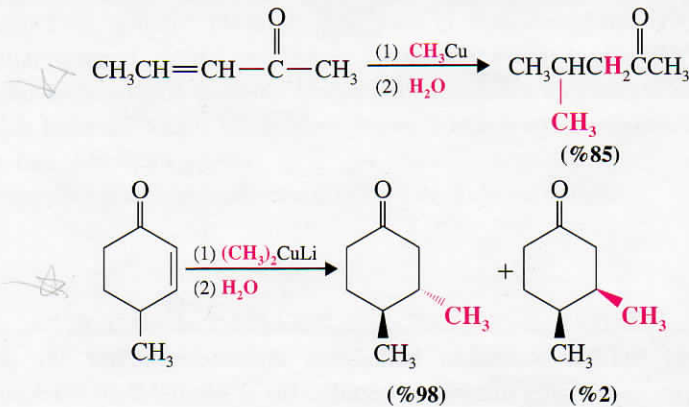
Tepkime için Bir Mekanizma

Bir Aminin Konjuge Katılması



17.9A Organobakır Reaktiflerinin Konjuge Katılması

Organobakır reaktifleri, RCu veya R_2CuLi , α,β -doymamış karbonil bileşiklerine katılırlar ve **katılma hemen hemen tamamen konjuge katılma şeklinde olur**.

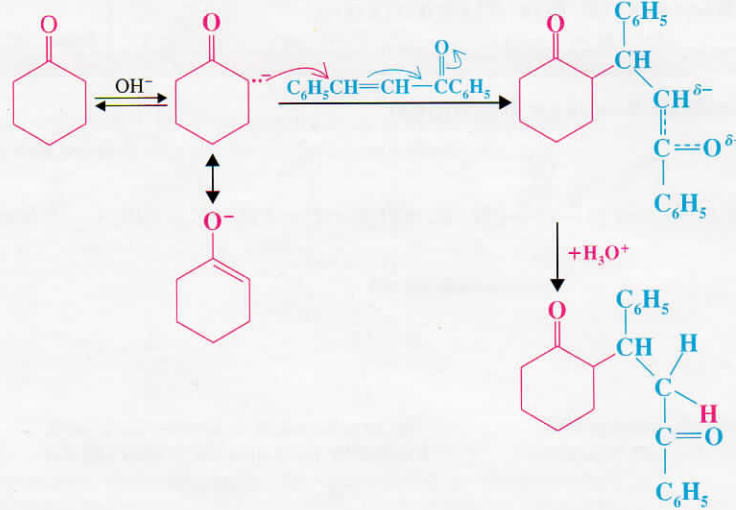


Bu örnekte de görüldüğü gibi alkil-süstitüe halkalı α,β -doymamış keton ile lityum di-alkilkupratlar, alkil grupları birbirine göre trans olan bileşikler verecek şekilde, başlıca, daha az engellenmiş yoldan katılırlar.

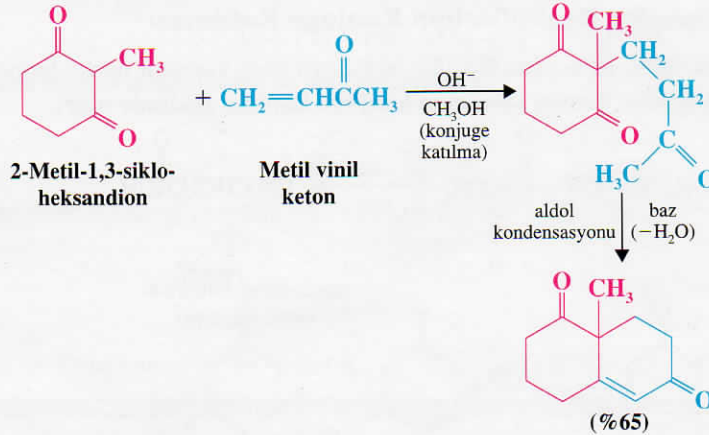
“DNA’nın Parçalanması için Kalikamisin γ_1^1 Aktivasyonunun Kimyası”nda (bkz. sayfa 799) ve “Kendi Kendini Yok Eden Bir Enzim Substratının Kimyası”nda (Bölüm 19) biyokimyasal konjuge katılmalar örnekler göreceğiz.

17.9B Michael Katılmaları

Enolat anyonlarının α,β -doymamış karbonil bileşiklerine konjuge katılmaları genellikle Michael katılmaları olarak bilinir. (Tufts Üniversitesi'nde ve daha sonra Harvard Üniversitesinde görev yapan Arthur Michael tarafından 1887'deki keşfinden sonra). Buna bir örnek, sikloheksanonun $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOC}_6\text{H}_5$ 'e katılmasıdır.



Aşağıdaki tepkime sırası konjuge aldol katılmasını (Michael katılması) izleyen basit bir aldol kondensasyonu ile, bir halkaya başka bir halkanın nasıl ilave edilebileceğini göstermektedir. Bu yöntem *Robinson halkalama* (halka oluşumu) tepkimesi olarak bilinir (doğal bileşikler kimyası alanındaki araştırmalarından dolayı 1947 yılında Nobel ödülü kazanan İngiliz kimyacı Sir Robert Robinson'ın anısına).

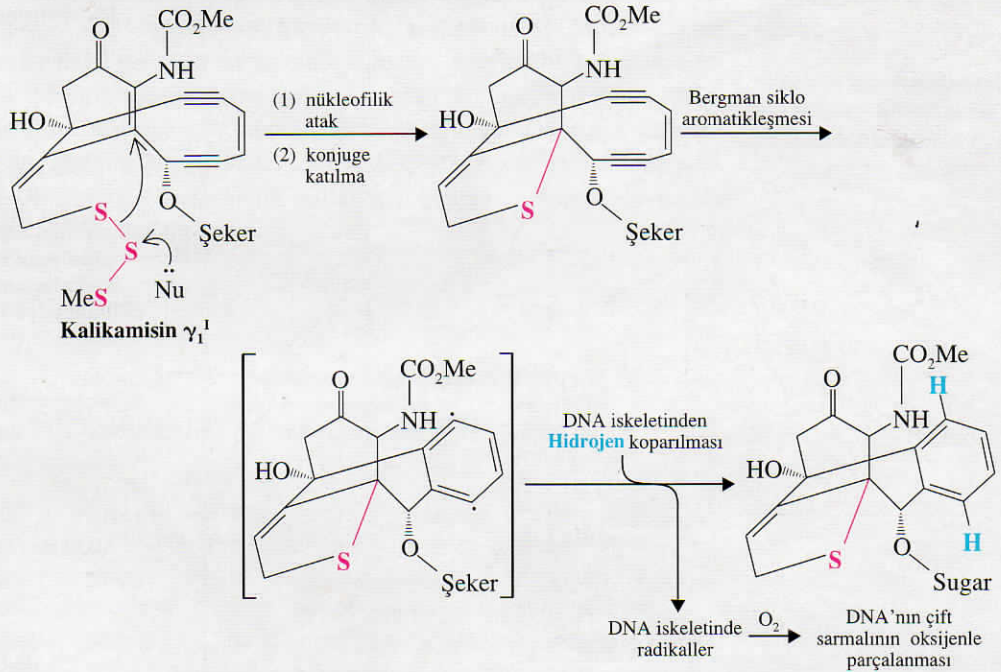


Problem 17.25 ➤ (a) Yukarıda verilen Robinson halkalama tepkimesinin her iki dönüşüm basamağı için uygun mekanizmalar yazınız. (b) 2-Metil-1,3-sikloheksandionun sikloheksanondan daha kuvvetli mi yoksa daha zayıf asit mi olmasını beklersiniz? Cevabınızı açıklayınız.

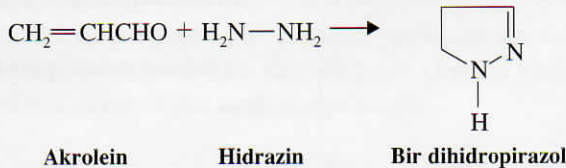
Problem 17.26 ➤ (a) 1,3-Difenil-2-propen-1-on (Altbölüm 17.5B) ve asetofenonun (b) 1,3-difenil-2-propen-1-on ve siklopentadienin baz katalizli Michael katılmasından hangi ürünü elde edeceğinizi umarsınız? Her bir mekanizmada tüm basamakları gösteriniz.

DNA'nın Parçalanması için Kalikamisin γ_1^1 Aktivasyonu

Bölüm 10'un girişinde, kalikamisin γ_1^1 adlı etkili bir antitümör antibiyotiği anlatmıştık. Şimdi konjuge katılma tepkimelerini göz önüne aldığımızdan, bu muhteşem molekülü tekrar ziyaret etme zamanıdır. DNA'yı parçalamak için kalikamisin molekülü makinası, aşağıdaki şemada gösterildiği gibi bir nükleofilin trisülfür bağlantısına atagıyla harekete geçer. Başlangıçta trisülfürden ayrılan bir grup olan sülfür anyonu, hemen bir nükleofil haline gelir ve köprü başı olan alken karbonuna atak yapar. Bu alken karbonu, komşu karbonil grubuyla konjuge olması nedeniyle, elektrofildir. Sülfür nükleofilinin alken karbonuna atagı bir *konjuge katılma*dır. Şimdi artık, köprü başı karbonu düzgün dörtyüzlüdür ve bisiklik yapının bu geometrisi endiinin Bergman sikloaromatikleşmesi adı verilen (Berkeley, Kaliforniya Üniversitesinden R. G. Bergman anısına) bir tepkime ile 1,4-benzoit diradikale dönüşümünü yeğler. Bir kere kalikamisin diradikal oluşunca, DNA iskeletinden iki hidrojen atomu sökebilir ve DNA'yı etkin diradikal kale dönüştürür, ve sonunda DNA'nın parçalanmasına ve hücrenin ölmesine neden olur.



Akrolein, hidrazin ile tepkimeye girdiğinde ürün bir dihidropirazoldur:



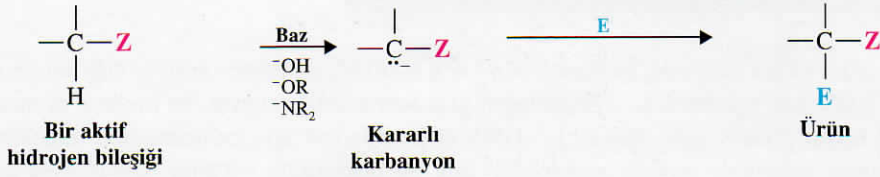
Bu tepkimeyi açıklayan bir mekanizma öneriniz.

◀ **Problem 17.27**

Michael katılmasının daha ileri örneklerini Bölüm 19'da inceleyeceğiz.

Anahtar Tepkimelerin Özeti

Aktif Hidrojen Bileşiklerinin Tepkimeleri



Özel Örnekler Z (bir Elektron Çekici Grup)	E (bir Elektrofilik Reaktif)	Ürün Yapısı
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—H,} \\ \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—R,} \\ \text{—C}\equiv\text{N,} \\ \text{O}^- \\ \\ \text{N}^+ \\ \parallel \\ \text{O,} \end{array}$ ve diğerleri	HA	$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{H} \end{array}$ Rasemlenme (Altbölüm 17.3A) (Eğer bir steromerkez varsa)
	X ₂	$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{X} \end{array}$ Halojenleme (Altbölüm 17.3B)
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—H(R)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{—C—H(R)} \\ \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow{(-\text{H}_2\text{O})} \begin{array}{c} \text{C—Z} \\ \parallel \\ \text{C—H(R)} \end{array}$ Aldol katılması (veya aldol halkalaşması), ve su kaybı (Altbölümler 17.4, 17.5, ve 17.6)
$\begin{array}{c} \text{—C—H(R)} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ (Molekül içi)	R—X	$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{—C—H(R)} \\ \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow{(-\text{H}_2\text{O})} \begin{array}{c} \text{C—Z} \\ \parallel \\ \text{C—H(R)} \end{array}$
C ₆ H ₅ Se—X		$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{R} \end{array}$ Alkileme (Altbölüm 17.7C)
		$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{Se} \end{array} \xrightarrow[\text{(-C}_6\text{H}_5\text{SeOH)}]{\text{H}_2\text{O}_2} \begin{array}{c} \text{C—Z} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ Selenleme–ayırılma (Altbölüm 17.8)
$\begin{array}{c} \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{—C—} \\ \\ \text{—C—C—} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Michael katılması (Altbölüm 17.9)

Anahtar Terimler ve Kavramlar

α Karbon	Altbölüm 17.1
α Hidrojenler	Altbölümler 17.1, 17.5C ve 17.5D
Keto ve enol yapıları	Altbölümler 17.1, 17.2 ve 17.3
Enolat anyonu	Altbölümler 17.1, 17.3, 17.4 ve 17.7
Tautomerler, tautomerleşme	Altbölüm 17.2
Epimerler, epimerleşme	Altbölüm 17.3A
Haloform tepkimesi	Altbölüm 17.3C
Aldol	Altbölüm 17.4
Aldol tepkimesi (katılmalar ve kondensasyonlar)	Altbölümler 17.4, 17.5 ve 17.6
Çapraz aldol tepkimesi	Altbölüm 17.5
Kinetik ve termodinamik enolat anyonları	Altbölüm 17.7A
Lityum diizopropilamit (LDA)	Altbölüm 17.7
Yönlendirilmiş aldol tepkimesi	Altbölüm 17.7B
İkiz (ambident) nükleofiller	Altbölüm 17.7C
Sililleme	Altbölümler 11.15 ve 17.7C
Konjuge katılma (Michael katılması)	Altbölüm 17.9
Basit katılma	Altbölüm 17.9

EK PROBLEMLER

17.28 Propanal aşağıda verilen her bir reaktifle etkileştirildiğinde oluşan tepkime (eğer olursa) ürünlerinin yapı formüllerini yazınız.

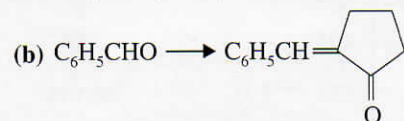
- | | |
|--|--|
| (a) OH^- , H_2O | (h) $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+\text{OH}^-$, sonra H_3O^+ |
| (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$, OH^- | (i) NH_2OH |
| (c) HCN | (j) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}^--\text{P}^+(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ |
| (d) NaBH_4 | (k) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$, sonra H_3O^+ |
| (e) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $p\text{-TsOH}$ | (l) $\text{HC}\equiv\text{CNa}$, sonra H_3O^+ |
| (f) Ag_2O , OH^- , sonra H_3O^+ | (m) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, HA , sonra Raney Ni, H_2 |
| (g) CH_3MgI , sonra H_3O^+ | (n) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHBrCO}_2\text{Et}$ ve Zn , sonra H_3O^+ |

17.29 Asetonun bir önceki reaktiflerin her biriyle etkileştirilmesiyle oluşan tepkime ürünlerinin (eğer olursa) yapı formülleri yazınız.

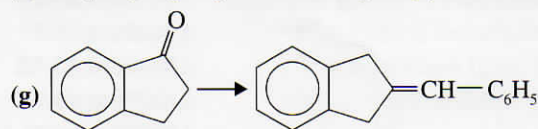
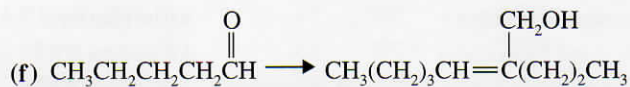
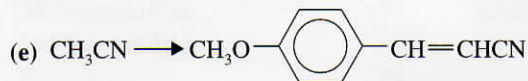
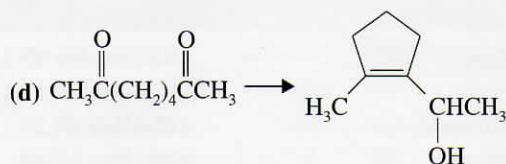
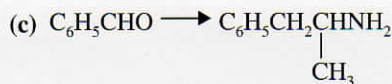
17.30 4-Metilbenzaldehit aşağıdakilerin her biri ile tepkimeye girdiği zaman hangi ürünler oluşur?

- | | |
|--|---|
| (a) CH_3CHO , OH^- | (e) Sıcak KMnO_4 , OH^- sonra H_3O^+ |
| (b) $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CNa}$ sonra H_3O^+ | (f) $^-\text{CH}_2-\text{P}^+(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ |
| (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$, sonra H_3O^+ | (g) $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_5$, OH^- |
| (d) Soğuk seyreltik KMnO_4 , OH^- , sonra H_3O^+ | (h) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ve Zn sonra H_3O^+ |

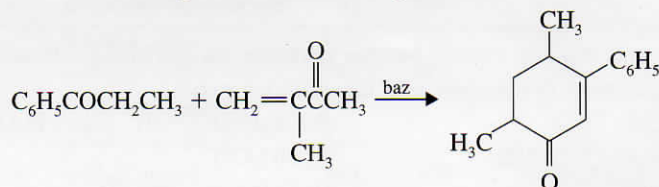
17.31 Aşağıdaki her bir dönüşümün nasıl sağlandığını gösteriniz, gerekli olabilecek diğer reaktifleri kullanabilirsiniz.



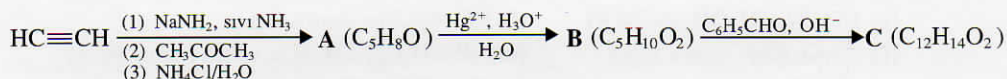
* Yıldızla işaretlenmiş problemler "çözülmesi daha zor olan problemler"dir.



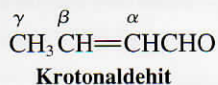
17.32 Aşağıdaki tepkime Robinson halkalama tepkimesini (Alt bölüm 17.9B) gösterir. Her bir basamağın mekanizmasını gösteriniz.



17.33 A, B ve C için yapı formüllerini yazınız.

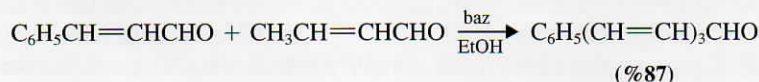


17.34 Krotonaldehitin γ karbonunun hidrojen atomları oldukça asidiktir ($\text{p}K_a \approx 20$).

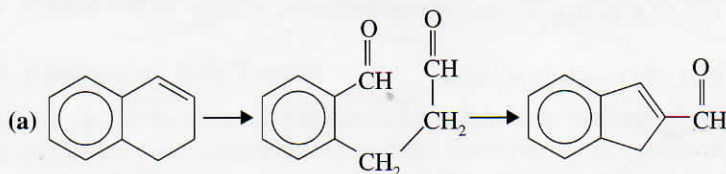


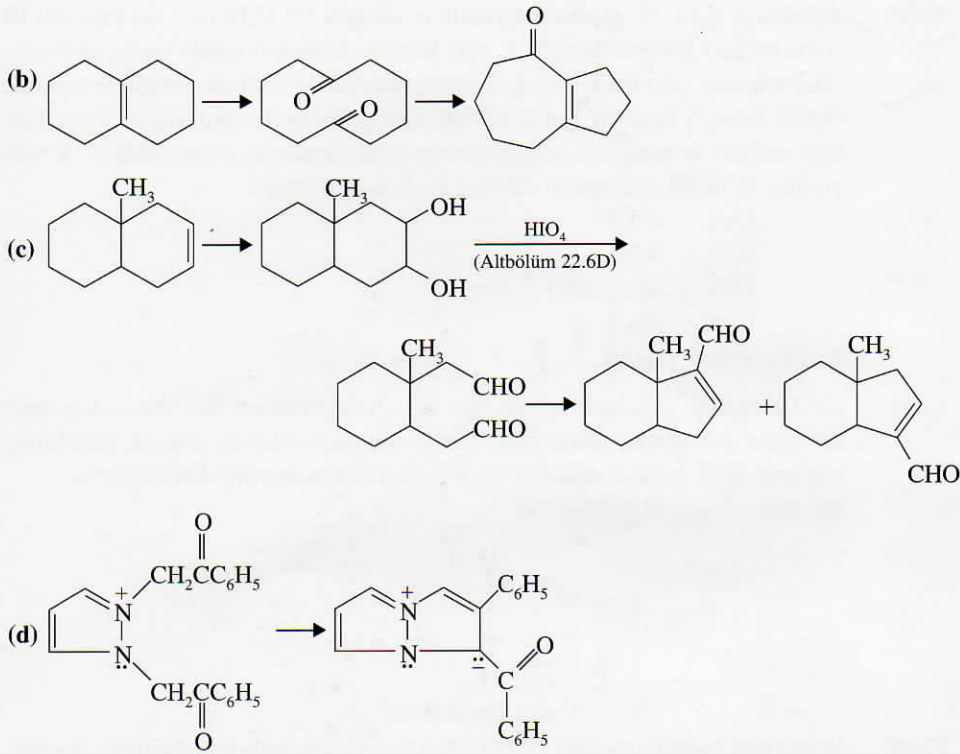
(a) Bu durumu açıklayacak rezonans yapıları yazınız.

(b) Aşağıdaki tepkimeyi açıklayan bir mekanizma yazınız.

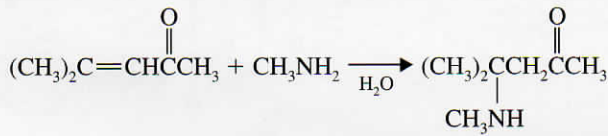


17.35 Aşağıdaki sentezin her bir basamağını gerçekleştirmek için hangi reaktifleri kullandınız?





- 17.36** (a) İnfrared spektrokopisi, bir Grignard bileşiğinin, bir α,β -doymamış ketona katılma ürününün basit katılma ürünü mü ya da konjuge katılma ürünü mü olduğuna karar vermek için basit bir yöntem sağlar. Açıklayınız. (Hangi pik veya pikler araştırılmalıdır?). (b) UV spektroskopi kullanarak aşağıdaki tepkimenin hızını nasıl takip edebilirsiniz?



- 17.37** (a) $\text{U}(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O})$ bileşiği olumsuz iyodoform testi vermektedir. U'nun İR spektrumu 1690 cm^{-1} de kuvvetli bir soğurma piki gösterir. U'nun ^1H NMR spektrumu verileri ise aşağıda verilmiştir.

Üçlü	δ 1,2 (3H)
Dörtlü	δ 3,0 (2H)
Çoklu	δ 7,7 (5H)

U'nun yapısını bulunuz.

- (b) V bileşiği, U'nun bir izomeridir. V bileşiği olumlu iyodoform testi veriyor. V'nin İR spektrumu 1705 cm^{-1} de kuvvetli bir pik gösteriyor. V'nin ^1H NMR spektrumu verileri aşağıda verilmiştir:

Birli	δ 2,0 (3H)
Birli	δ 3,5 (2H)
Çoklu	δ 7,1 (5H)

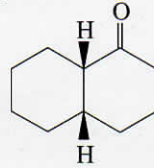
V'nin yapısını bulunuz.

- 17.38** A bileşiği $C_6H_{12}O_3$ molekül formülüne sahiptir ve 1710 cm^{-1} de kuvvetli İR soğurma piki göstermektedir. A, sulu sodyum hidroksit içinde iyotla etkileştirildiğinde sarı çökelek verir. A, Tollens reaktifi ile etkileştirildiğinde tepkime olmaz, fakat A önce bir damla sülfirik asit içeren su ile etkileştirilir sonra Tollens reaktifi ile muamele edilirse deney tüpünde gümüş aynası oluşur. A bileşiğinin ^1H NMR spektrumu verileri aşağıda verilmiştir:

Birli	δ 2,1
İkili	δ 2,6
Birli	δ 3,2 (6H)
Üçlü	δ 4,7

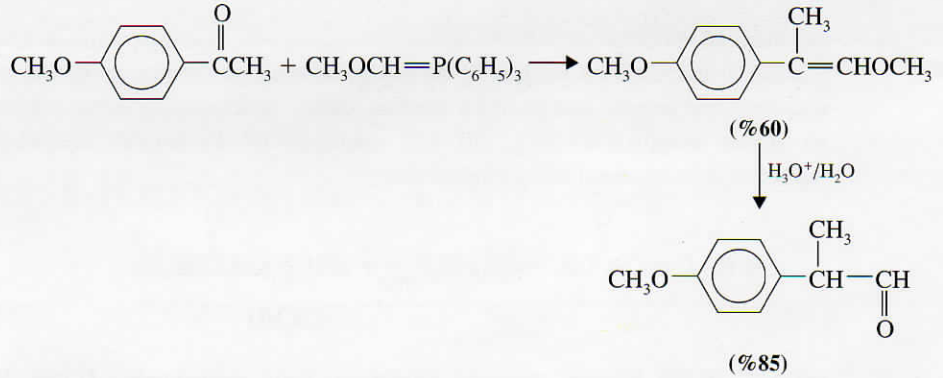
A'nın yapısını yazınız.

- 17.39** *cis*-1-Dekalon çözeltisinin bir baz ile etkileştirilmesi bir izomerleşmenin meydana gelmesine neden olur. Sistem dengeye ulaştığı zaman, çözeltinin, yaklaşık %95 *trans*-1-dekalon ve %5 *cis*-dekalon içerdiği bulunmuştur. Bu izomerleşmeyi açıklayınız.



cis-1-Dekalon

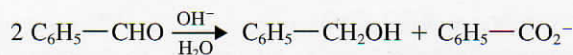
- 17.40** Wittig tepkimesi (Altbölüm 16.10) aldehitlerin sentezinde kullanılabilir, örneğin.



(a) $CH_3OCH=P(C_6H_5)_3$ bileşiğini nasıl hazırladınız? (b) İkinci tepkimenin aldehiti nasıl oluşturduğunu bir mekanizma ile gösteriniz.

(c) Sikloheksanondan -CHO bileşiğinin hazırlanmasında bu yöntemi nasıl kullanırdınız?

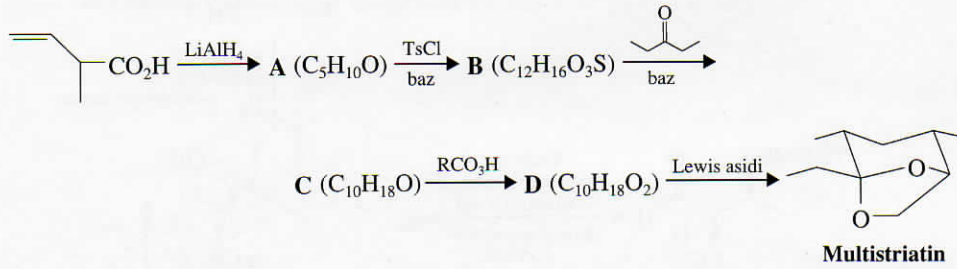
- 17.41** α -Hidrojeni içermeyen aldehitler, derişik baz ile etkileştirildiğinde **Cannizzaro tepkimesi** olarak anılan bir moleküller arası yükseltgenme-indirgenmeye uğrarlar. Buna bir örnek, benzaldehitin aşağıdaki tepkimesidir.



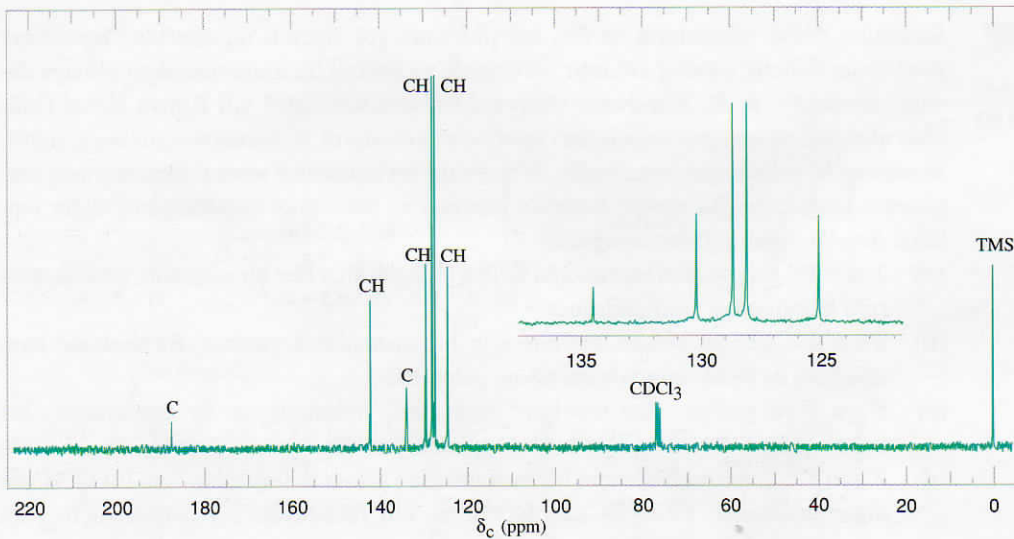
(a) Tepkime D_2O içerisinde yapılırsa, ayrılan benzil alkol, karbon atomuna bağlı döteryum içermez. Ürün $C_6H_5CH_2OD$ 'dir. Bu sonuç tepkime mekanizması açısından size ne ifade ediyor? (b) $(CH_3)_2CHCHO$ ve $Ba(OH)_2/H_2O$ kapalı bir tüpte ısıtılırsa tepkimede yalnız $(CH_3)_2CHCH_2OH$ ve $[(CH_3)_2CHCO_2]_2Ba$ oluşur. Aldol tepkimesinden beklenenler yerine bu ürünlerin oluşumunu nasıl açıklarsınız?

17.42 Asetaldehitin aldol tepkimesi D_2O içerisinde yapılırsa, tepkimeye girmemiş aldehitin metil grubunda döteryum bulunmaz. Fakat, asetonun aldol tepkimesinde, tepkimeye girmemiş asetonun metil grubuna döteryum bağlanmıştır. Bu farklı davranışı açıklayınız.

17.43 Aşağıda, karaağaç kabuk böceğinin feromonu olan multistriatinin (bkz. Problem 16.46) sentezi görülmektedir. **A**, **B**, **C** ve **D** bileşiklerinin yapılarını yazınız.

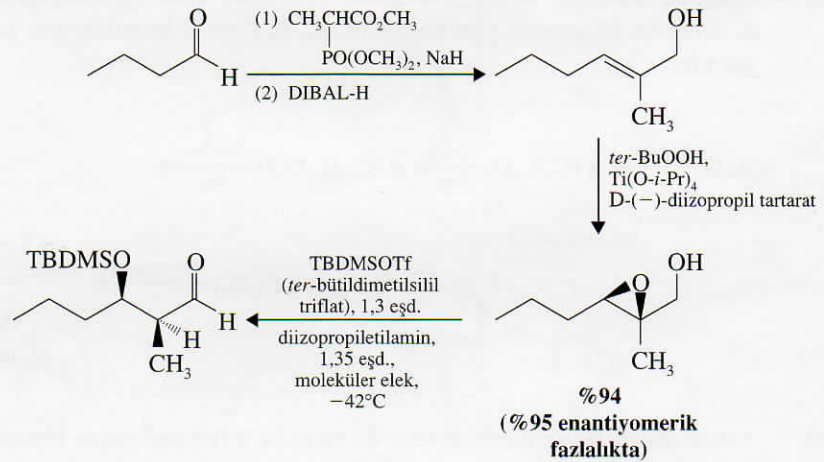


17.44 Aseton 2 eşdeğer mol benzaldehit ile etonollü KOH varlığında tepkimeye girerse **X** bileşiği meydana gelir. **X**'in ^{13}C NMR spektrumu Şekil 17.2'de verilmiştir. **X** bileşiği için bir yapı öneriniz.



Şekil 17.2 **X** bileşiğinin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu (Problem 17.44). DEPT ^{13}C NMR spektrumlarından elde edilen bilgilerin üstünde verilmektedir.

***17.45** Aldol tepkimesi olmamasına karşın, aldol katılma ürünlerinin enantiyoözüğü oluşumuyla sonuçlanan, Derin C. D'Amico ve Michael E. Jung (UCLA) tarafından geliştirilen bir tepkimenin basamaklarına bir örnek aşağıda verilmiştir. Basamaklar, Horner–Wadsworth–Emmons tepkimesi (Altbölüm 16.10), Sharpless asimetrik epoksitleme (Altbölüm 11.17), ve sonunda aldol tipi ürünler veren özel çevrilmeler içerir. Gösterilen deney şartlarında, epoksi alkolün çevrilerek aldol ürünleri oluşturması için bir mekanizma öneriniz. [*İpucu:* Çevrilme, önce epoksi alkolden bir trialkilsilil eterin ayrı bir tepkimeyle hazırlanması ve sonra, oluşan silil eterin bir Lewis asit katalizörü (örneğin BF_3) ile etkileştirilmesiyle de gerçekleştirilebilir.]

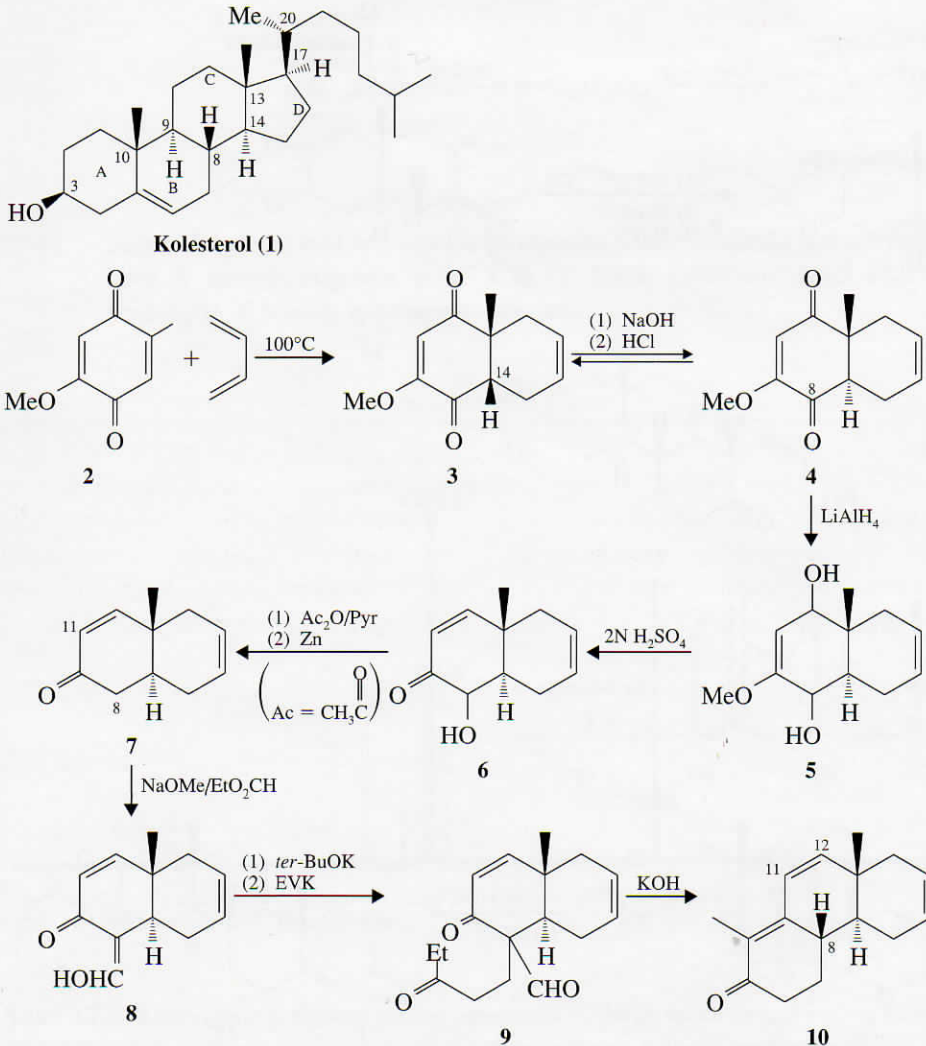


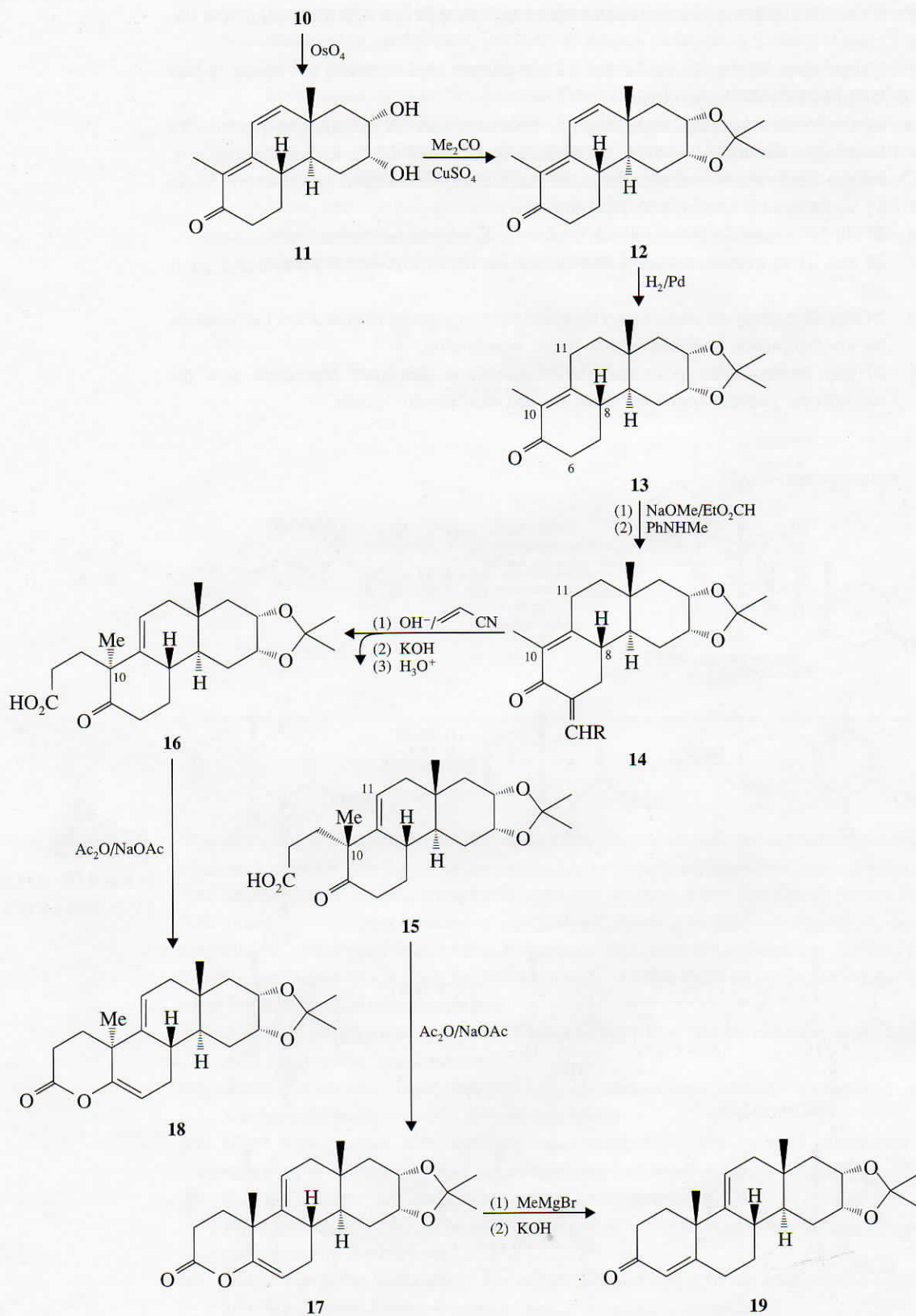
ÖĞRENME GRUBU
PROBLEMLERİ

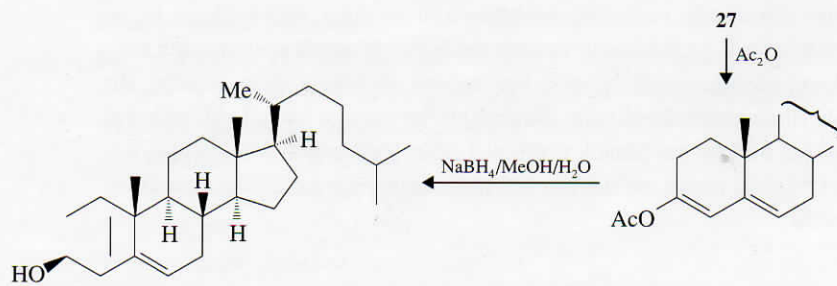
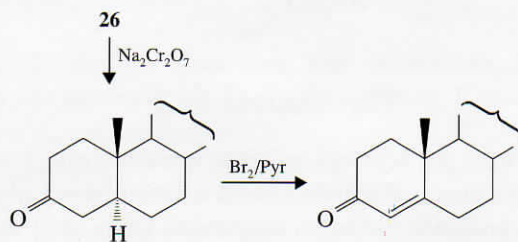
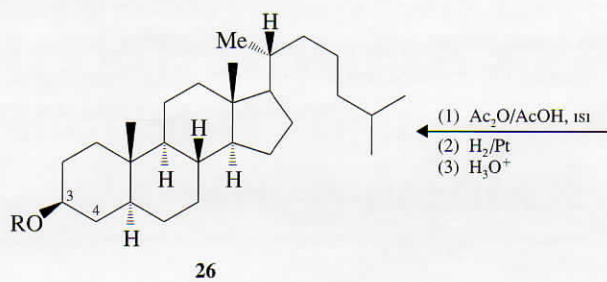
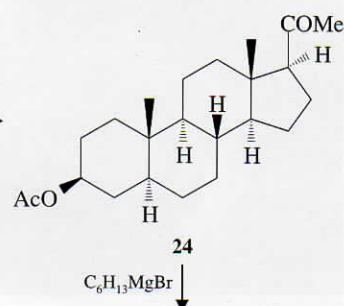
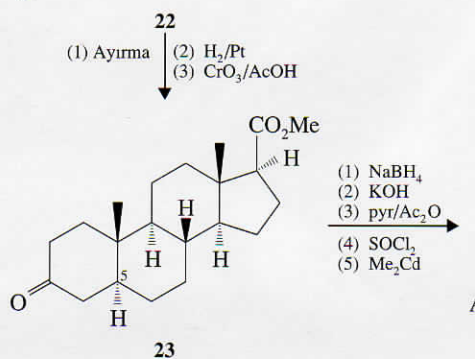
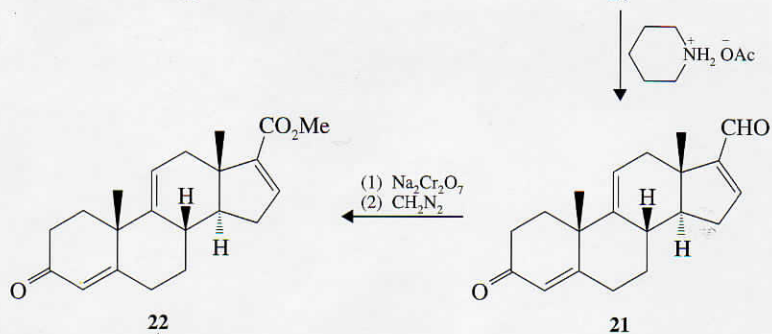
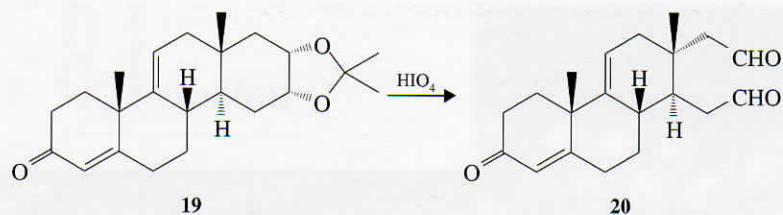
Steroidler, doğal bileşiklerin ve ilaç bileşiklerinin çok önemli bir sınıfıdır. Steroitlere yönlendirilmiş sentetik çabalar yıllardır yürümekte ve önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. R. B. Woodward (Harvard Üniversitesi, 1965 yılı Kimya Nobel Ödülünü almıştır) ve çalışma arkadaşları tarafından kolesterol ve kortizon sentezleri, steroid sentezindeki gelişmeleri temsil eder. Woodward'un kolesterol sentezinden seçilmiş tepkimeler aşağıdadır. Bu sentez, karbonil kimyası ve daha önce incelediğimiz diğer tepkime örnekleri bakımından zengindir.

- 2'den 3'e geçişte olan tepkimenin türünü adlandırınız. Her bir reaktantı, tepkimedeki rolü bakımından sınıflandırınız.
- 3'ten 4'e geçişte oluşan tepkime için bir mekanizma yazınız. Bu tepkime hem asit hem de bazik ortamda meydana gelebilir.
- 5'ten 6'ya geçişte olan tepkime; enol eteri, hidrolizle ve su ayrılmasıyla bir enona çevirir. Bu süreç için bir mekanizma yazınız.
- 7'den 8'e giden tepkime için bir mekanizma yazınız (anlaşılması için EtO_2CH 'nin diğer yazılışları HCO_2Et , etil format ve etil metanoattır). 8 yapısı niçin enol yapısındadır? Açıklayınız.
- 8'den 9'a giden tepkimenin adı nedir? Bu tepkime için bir mekanizma yazınız. [EVK (etil vinil keton) 4-penten-3-on için yaygın kısaltmadır.]

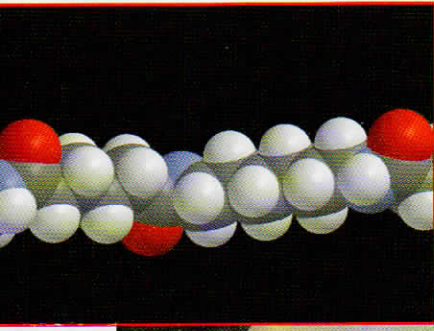
- (f) 9'dan 10'a giden tepkime türünün adı nedir? Bu tepkime için bir mekanizma yazınız.
- (g) Çalıştığımız 10'dan 11 ve 11'den 12'nin oluşum tepkimelerini not ediniz. 12'de hangi forksiyonel grup oluşur?
- (h) 14 ile 15/16 arasındaki tepkimenin 1. basamağı için bir mekanizma yazınız. Bu basamağın ilk ürünü bir nitril grubuna sahiptir, 15 ve 16'da ise karboksilik asit. Bölüm 18'de nitrilin karboksilik aside nasıl dönüştürüleceğini öğreneceğiz. Niçin 15 ve 16'nın bir karışımı oluşmuştur?
- (i) 17 ile 19 arasındaki basamakların toplamını açıklayan bir mekanizma yazınız.
- (j) 20'den 21'in oluşum tepkimesinin türünü isimlendiriniz ve bir mekanizma yazınız.
- (k) 24'ten 25'e geçiş arasında hangi tepkime meydana gelir? Neden alkol karbonunda bir konfigürasyon karışımı ortaya çıkar? Açıklayınız.
- (l) 27'den hemen önce gösterilen ketonun, 27'ye dönüşüm tepkimesi için bir mekanizma yazınız. (pyr kısaltması bir baz olan piridin içindir.)







Kolesterol (1)



Karboksilik Asitler ve Türevleri. Açıl Karbonunda Nükleofilik Katılma-Ayrılma

Bir Genel Bağ

Poliesterler, naylon ve bir çok biyolojik molekül, sentezleri sırasında genel bir bağ oluşumunu paylaşırlar. Bu süreç açıl transferi olarak adlandırılır ve karbonil grubunda nükleofilik katılma ve ayrılmayla bir bağın oluşumunu içerir. Açıl transfer tepkimeleri; proteinlerin, yağların, steroidlerin başlangıç maddelerinin ve diğer moleküllerin biyosentezlerini yaparken ve enerji ve biyosentetik ham maddeler üretmek için yiyecek moleküllerini parçalarken, vücudumuzda, günün her anında meydana gelmektedir. Bu tepkime endüstride de sıkça kullanılmaktadır. Bu tepkimeler sonucu her yıl yaklaşık 1,4 milyon ton naylon ve 1,8 milyon ton plastik üretilmektedir. Yukarıdaki fotoğraf naylon iplik sürecini, sol üst baştaki resim ise naylon 6,6 polimerinin bir kesitinin moleküler grafiğini göstermektedir.

Açıl transfer tepkimelerinde yer alan tüm fonksiyonel gruplar karboksilik asitlerle ilişkilidir. Bunlar; açıl klorürler, anhidritler, esterler, amitler, tiyoesterler, karboksilik asitlerin kendileri ve bu bölümde inceleyeceğimiz diğer grupları içerirler. Özel konu B'de naylon ve Mylar gibi polimerlerin sentezinde, açıl transfer tepkimelerinin nasıl kullanıldığını göreceğiz. Özel konu D'de açıl transfer tepkimeleriyle elde edilen biyolojik moleküller ve yağ asitlerinin biyosentezini de inceleyeceğiz. Açıl transfer tepkimelerinde birçok fonksiyonel grup yer almasına rağmen, bunların elde edilmelerindeki tepkime mekanizmalarının genel olması kolay anlaşılmasını sağlar.

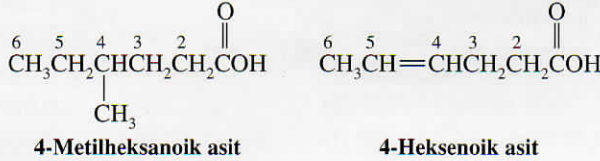
18.1 GİRİŞ

Karboksil grubu —COH ($\text{—CO}_2\text{H}$ veya —COOH olarak kısaltılır), kimyada ve biyokimyada en çok rastlanan fonksiyonel gruplardan biridir. Karboksilik asitlerin kendileri kadar Çizelge 18.1'de verilen **açıl bileşikleri** veya **karboksilik asit türevleri** de önemlidir.

18.2 ADLANDIRMA VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

18.2A Karboksilik Asitler

IUPAC adlandırmasında karboksilik asitler, asitteki en uzun zincire karşılık gelen alkanın adının sonuna *-oik asit* son eki getirilmesiyle adlandırılır. Karboksil karbon atomuna 1 numara verilir. Aşağıdaki örneklerde bunun nasıl yapıldığı gösterilmektedir.



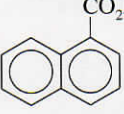
Birçok karboksilik asidin elde edildiği doğal kaynağına göre Latin veya Yunan kelimelerinden türetilmiş yaygın adları vardır (Çizelge 18.2). Metanoik asit formik asit olarak adlandırılır (Latince: *formica*, karınca). Etanoik asit asetik asit olarak adlandırılır (Latince: *asetum*, sirke). Bütnoik asit bozulmuş tereyağının kokmasına neden olan bir maddedir ve yaygın adı bütirik asittir. (Latince: *butyrum*, tereyağı). Pentanoik asit yıllık bir bitki olan valeranda (kediotu) bulunduğuundan valerik asit olarak adlandırılır. Heksenoik asit keçilerin kokmasına neden olan bir maddedir ve özel adı kaproik asittir.

Çizelge 18.1 Karboksilik Asit Türevleri

Yapısı	Adı	Yapısı	Adı
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \end{array}$	Açıl (veya asit) klorür	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	Amit
$\begin{array}{c} \text{O} & \text{O} \\ & \\ \text{R}-\text{C} & -\text{O}-\text{C}-\text{R} \end{array}$	Asit anhidrit	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NHR}' \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \end{array}$	Ester	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NR}'\text{R}'' \end{array}$	
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$	Nitril		

18.1	Giriş
18.2	Adlandırma ve Fiziksel Özellikleri
18.3	Karboksilik Asitlerin Sentezi
18.4	Açıl Karbonunda Nükleofik Katılma Ayrılma
18.5	Açıl Klorürler
18.6	Karboksilik Asit Anhidritleri
18.7	Esterler
18.8	Amitler
18.9	α -Halo Asitler: Hell-Volhard-Zelinski Tepkimesi
18.10	Karbonik Asit Türevleri
18.11	Karboksilik Asitlerin Dekarboksilasyonu
18.12	Açıl Bileşikleri İçin Kimyasal Denemeler

Çizelge 18.2 Karboksilik Asit

Yapısı	Sütematik Adı	Yaygın Adı	en (°C)	kn (°C)	Suda Çözünürlük (g 100 mL ⁻¹ H ₂ O)	
					25°C	pK _a
HCO ₂ H	Metanoik asit	Formik asit	8	100,5	∞	3,75
CH ₃ CO ₂ H	Etanoik asit	Asetik asit	16,6	118	∞	4,76
CH ₃ CH ₂ CO ₂ H	Propanoik asit	Propiyonik asit	-21	141	∞	4,87
CH ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ H	Bütanoik asit	Bütirik asit	-6	164	∞	4,81
CH ₃ (CH ₂) ₃ CO ₂ H	Pentanoik asit	Valerik asit	-34	187	4,97	4,82
CH ₃ (CH ₂) ₄ CO ₂ H	Heksanoik asit	Kaproik asit	-3	205	1,08	4,84
CH ₃ (CH ₂) ₆ CO ₂ H	Oktanoik asit	Kaprilik asit	16	239	0,07	4,89
CH ₃ (CH ₂) ₈ CO ₂ H	Dekanoik asit	Kaprik asit	31	269	0,015	4,84
CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO ₂ H	Dodekanoik asit	Laurik asit	44	179 ¹⁸	0,006	5,30
CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO ₂ H	Tetradekanoik asit	Miristik asit	59	200 ²⁰	0,002	
CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO ₂ H	Heksa-dekanoik asit	Palmitik asit	63	219 ¹⁷	0,0007	6,46
CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO ₂ H	Oktadekanoik asit	Searik asit	70	383	0,0003	
CH ₂ ClCO ₂ H	Kloroetanoik asit	Kloroasetik asit	63	189	İyi çözünür	2,86
CHCl ₂ CO ₂ H	Dikloroetanoik asit	Dikloroasetik asit	10,8	192	İyi çözünür	1,48
CCl ₃ CO ₂ H	Trikloroetanoik asit	Trikloroasetik asit	56,3	198	İyi çözünür	0,70
CH ₃ CHClCO ₂ H	2-Kloroetanoik asit	α-Kloropropiyonik asit		186	Çözünür	2,83
CH ₂ ClCH ₂ CO ₂ H	3-Kloropropanoik asit	β-Kloropropiyonik asit	61	204	Çözünür	3,98
C ₆ H ₅ CO ₂ H	Benzoik asit	Benzoik asit	122	250	0,34	4,19
p-CH ₃ C ₆ H ₄ CO ₂ H	4-Metilbenzoik asit	p-Toluik asit	180	275	0,03	4,36
p-ClC ₆ H ₄ CO ₂ H	4-Klorobenzoik asit	p-Klorobenzoik asit	242		0,009	3,98
p-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ H	4-Nitrobenzoik asit	p-Nitrobenzoik asit	242		0,03	3,41
	1-Naftoik asit	α-Naftoik asit	160	300	Çözünmez	3,70
	2-Naftoik asit	β-Naftoik asit	185	>300	Çözünmez	4,17

(Latince: *caper*, keçi). Oktadekanoik asitin yaygın adı stearik asittir ve adı Yunanca bir kelime olan *stear*'dan (mum yağı) gelir.

Bu özel adların bir çoğu uzun yıllardan beri bilinmektedir ve hatta bunların bir çoğu daha çok uzun zaman kullanılacak gibi görünüyor. Bundan dolayı bu isimleri bilmek gerekir. Bu kitapta metanoik asit, formik asit; etanoik asit ise asetik asit olarak adlandırılacaktır. Bununla beraber diğer durumlarda genellikle IUPAC sistematik veya türetme adları kullanılacaktır.

Karboksilik asitler polar maddelerdir. Bu tür moleküller birbirleriyle ve suyla kuvvetli hidrojen bağları oluştururlar. Bunun sonucunda, karboksilik asitler oldukça yüksek kaynama noktasına sahiptirler ve düşük molekül kütlesine sahip karboksilik asitler suda önemli ölçüde çözünürler. İlk dört karboksilik asit (Çizelge 18.8) her oranda su ile karışır. Karbon zinciri arttıkça sudaki çözünürlük azalır.

18.2B Karboksilik Asit Tuzları

Karboksilik asit tuzları her iki adlandırma sisteminde de (yaygın ve sistematik adlandırma) asit kelimesinin sonundaki *-ik asit* eki kaldırılıp *-at* eki getirilerek adlandırılır. Böylece CH₃CO₂Na, sodyum asetat veya sodyum etanoattır.

Birçok karboksilik asitin sodyum ve potasyum tuzları su içerisinde hemen çözünür. Bu durum karboksilik asitlerin uzun zincirli olmalarında da geçerlidir. Uzun zincirli karboksilik asitlerin sodyum ve potasyum tuzları sabunların temel bileşenleridir (bkz. Altbölüm 23.2C).

Aşağıdaki her bir maddenin adını IUPAC sistematik adlandırmasına göre yazınız:

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ (d) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 (b) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (e) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 (c) $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Na}$

Problem 18.1

Bir deneyde asetik asitin buhar fazındaki (kaynama noktasının hemen üstünde) molekül kütlesinin yaklaşık olarak 120 olduğu bulunmuştur. Bu deneysel değerle yaklaşık 60 olan gerçek değer arasındaki farklılığı açıklayınız.

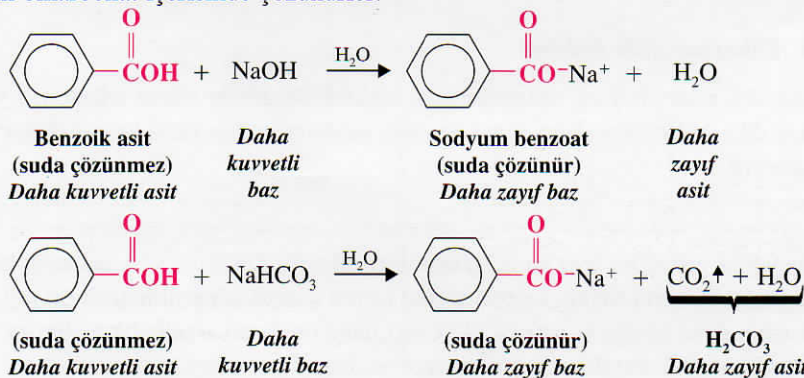
Problem 18.2

18.2C Karboksilik Asitlerin Asitlikleri

Süstitüe olmamış karboksilik asitlerin çoğunun K_a değerleri (Çizelge 18.2 de görüldüğü gibi) $10^{-4} - 10^{-5}$ ($\text{p}K_a = 4-5$) arasındadır. Suyun $\text{p}K_a$ 'sı yaklaşık 16, H_2CO_3 'ün ise $\text{p}K_a$ 'sı yaklaşık 7'dir. Bu bağıl asitlikler karboksilik asitlerin, sodyum hidroksit ve sodyum bikarbonatın sulu çözeltileriyle kolayca tepkimeye girerek çözünür sodyum tuzlarını oluşturacağını belirtir. Böylece çözünürlük denemelerini kullanabiliriz ve suda çözünmeyen fenollerden (Bölüm 21) ve alkollerden suda çözünmeyen karboksilik asitleri ayırabiliriz. Suda çözünmeyen karboksilik asitler sulu sodyum hidroksit veya sulu sodyum bikarbonat içerisinde çözünürler.

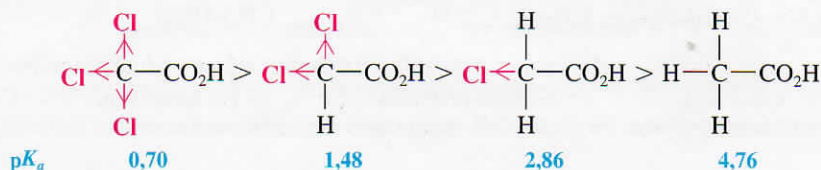


Çözünürlük denemeleri, bilinmeyen bileşiklerin sınıflandırılmasında hızlı ve yararlı bir yoldur.

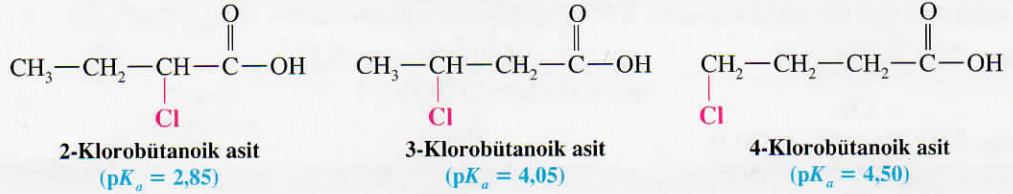


Suda çözünmeyen fenoller (Altbölüm 21.5) sulu sodyum hidroksit içerisinde çözünürler (bazı nitrofenoller hariç) fakat sulu sodyum bikarbonat içerisinde çözünmezler. Suda çözünmeyen alkoller sulu sodyum hidroksit veya sodyum bikarbonat çözeltilerinde çözünmezler.

Çizelge 18.2'de görüldüğü gibi elektron çeken grupları bulunan karboksilik asitler, süstitüe olmamış asitlerden daha kuvvetlidirler. Örneğin kloroasetik asitlerin asitlik sırası kuvvetliden zayıfa doğru aşağıda verilmiştir:



Alt bölüm 3.5B ve 3.7B’de gördüğümüz gibi, elektron çekici grupların bu asitlik kuvvetlendirici etkileri, indüktif etkilerinin ve entropi etkilerinin birleşmesinden kaynaklanır. İndüktif etki, kovalent bağlarda ileriye doğru etkili şekilde iletilemediğinden asitlik kuvveti, elektron çeken grup ve karboksil grubu arasındaki mesafe azaldıkça artar. Aşağıdaki klorobütanoik asitlerin en kuvvetlisi 2-klorobütanoik asittir.



Problem 18.3 ➤ Aşağıdaki her bir asit çiftinden hangisi daha kuvvetlidir?

- (a) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_2\text{FCO}_2\text{H}$
 (b) $\text{CH}_2\text{FCO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_2\text{ClCO}_2\text{H}$
 (c) $\text{CH}_2\text{ClCO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_2\text{BrCO}_2\text{H}$
 (d) $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_3\text{CHFCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHFCO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_3\text{CHFCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 (f) $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$ veya $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}_2\text{H}$
 (g) $\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$

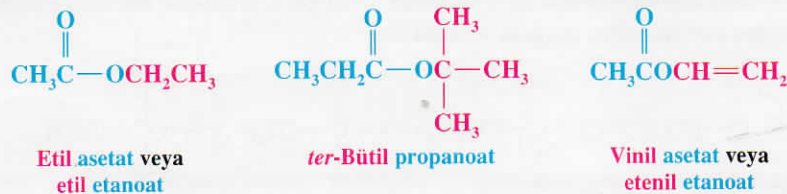
18.2D Dikarboksilik Asitler

Dikarboksilik asitler IUPAC sistemine göre **alkandioik asitler** olarak adlandırılırlar. Birçok basit dikarboksilik asidin yaygın isimleri vardır (Çizelge 18.3) ve genellikle bu adları kullanılır.

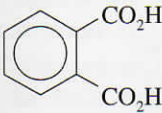
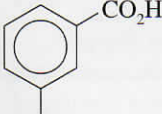
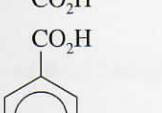
Problem 18.4 ➤ Aşağıdaki gerçekler için bir açıklama getiriniz. (a) Dikarboksilik asitlerin hepsinin $\text{p}K_1$ değerleri aynı sayıda karbon atomu içeren monokarboksilik asitlerin $\text{p}K_a$ değerlerinden daha küçüktür. (b) $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ türü dikarboksilik asitlerini $\text{p}K_1$ ve $\text{p}K_2$ değerleri arasındaki fark n arttıkça azalır.

18.2E Esterler

Esterlerin adı alkollerin (**il** son ekli) ve asitlerin (**-at** veya **-oat** son ekli) isimlerinden türetilir. Bu adlandırmada ismin alkolden türetilen kısmı önce gelir.



Çizelge 18.3 Dikarboksilik Asitler

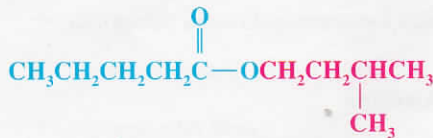
Yapısı	Yaygın Adı	en (°C)	pK _a (25°C'da)	
			pK ₁	pK ₂
HO ₂ C—CO ₂ H	Oksalik asit	189 boz.	1,2	4,2
HO ₂ CCH ₂ CO ₂ H	Malonik asit	136	2,9	5,7
HO ₂ C(CH ₂) ₂ CO ₂ H	Süksinik asit	187	4,2	5,6
HO ₂ C(CH ₂) ₃ CO ₂ H	Glutarik asit	98	4,3	5,4
HO ₂ C(CH ₂) ₄ CO ₂ H	Adipik asit	153	4,4	5,6
<i>cis</i> -HO ₂ C—CH=CH—CO ₂ H	Maleik asit	131	1,9	6,1
<i>trans</i> -HO ₂ C—CH=CH—CO ₂ H	Fumarik asit	287	3,0	4,4
	İtalik asit	206–208 boz.	2,9	5,4
				
	İzoftalik asit	345–348	3,5	4,6
	Tereftalik asit	Süblimleşir	3,5	4,8

Metil *p*-kloro benzoat

Dietil malonat

Esterler polar maddelerdir, fakat, oksijen atomlarına bağlı hidrojenleri olmadığı için kendi molekülleri arasında hidrojen bağı oluşturmazlar. Bunun sonucu olarak esterlerin kaynama noktaları aynı molekül kütleli asitler ve alkollere göre daha düşüktür. Esterlerin kaynama noktaları (Çizelge 18.4) aynı molekül kütleli aldehitlerin ve ketonların kaynama noktaları kadardır.

Molekül kütlesi düşük olan asitlerde olduğu gibi, esterler güzel kokuludurlar. Bu kokuları, bazı meyvelerin kokusuna benzer ve sentetik çeşni maddesi üretimi için kullanılırlar.

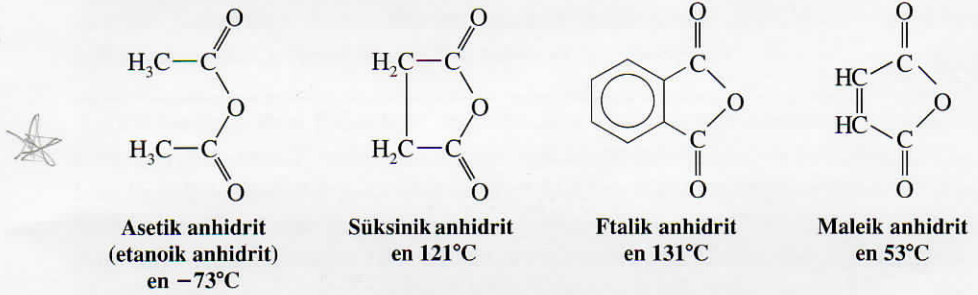
İzopentil asetat
(sentetik muz kokusunda kullanılır)İzopentil pentanoat
(sentetik elma kokusunda kullanılır)

Çizelge 18.4 Karboksilik Esterler

Adı	Yapısı	en (°C)	kn (°C)	Suda çözünürlük (g 100mL-1, 20°C)
Metil format	HCO_2CH_3	-99	31,5	Çok çözünür
Etil format	$\text{HCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-79	54	Çözünür
Metil asetat	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-99	57	24,4
Etil asetat	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-82	77	7,39 (25°C)
Propil asetat	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-93	102	1,89
Bütil asetat	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	-74	125	1,0 (22°C)
Etil propanoat	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-73	99	1,75
Etil bütanoat	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-93	120	0,51
Etil pentanoat	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-91	145	0,22
Etil heksanoat	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-68	168	0,063
Metil benzoat	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_3$	-12	199	0,15
Etil benzoat	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-35	213	0,08
Fenil asetat	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$		196	Az çözünür
Metil salisilat	$o\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-9	223	0,74 (30°C)

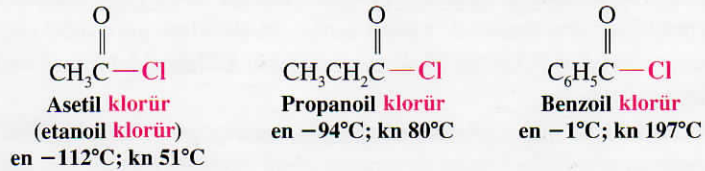
18.2F Karboksilik Anhidritler

Birçok anhidrit, karboksilik asitlerin sonundaki **asit** kelimesinin düşürülüp **anhidrit** kelimesinin eklenmesiyle adlandırılır.



18.2G Açıl Klorürler

Açıl klorürlere **asit klorürler** de denir. Asit isminin sonundaki **-ik asit** kelimesinin düşürülüp **-il klorür** kelimesinin eklenmesiyle adlandırılırlar. Örneğin;

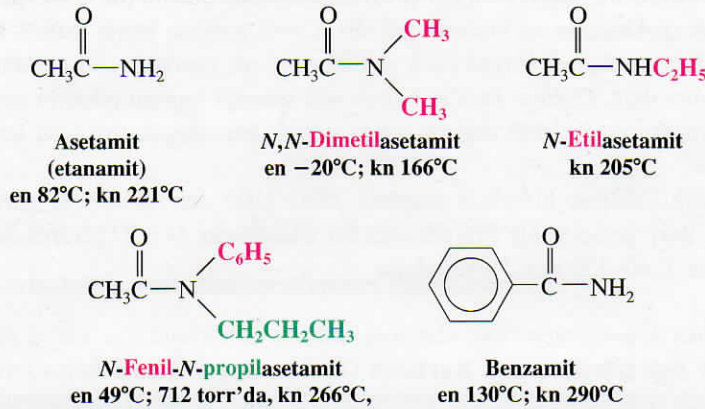


Açıl klorürler ve karboksilik anhidritler, karşılaştırılabilir molekül kütleli esterlerle aynı aralıkta kaynama noktasına sahiptirler.

18.2H Amitler

Azot atomu üzerinde süstitüe gruplar bulundurmeyen amitler, asidin yaygın isminin sonundaki **-ik asit** (veya sistematik adındaki **-oik asit**) son ekinin düşürülerek **amit**

kelimesinin eklenmesiyle adlandırılırlar. Amitlerin azot atomu üzerindeki alkil grubları, süstitüent olarak adlandırılır ve süstitüent adına *-N* veya *N,N*-, ön eki ilave edilir. Örneğin;

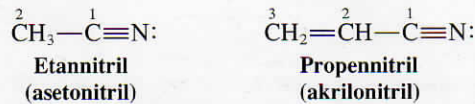


Azot atomu üzerinde bir süstitüenti olan (veya olmayan) amit molekülüleri birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağları yapabilirler ve bunun sonucu olarak bu tür amitler yüksek erime ve kaynama noktalarına sahiptirler. *N,N*-disüstitüe amit molekülüleri ise birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağları oluşturmazlar; bu nedenle daha düşük erime ve kaynama noktalarına sahiptirler.



18.21 Nitriller

Karboksilik asitler nitrillere ve nitriller de karboksilik asitlere dönüştürebilirler. IUPAC adlandırmasında, halkalı olmayan nitriller, karşılık gelen hidrokarbon isminin sonuna *-nitril* son eki getirilerek adlandırılırlar. $\text{—C}\equiv\text{N}$ grubunun karbon atomuna 1 numara verilir. Diğer fonksiyonel grupları da içeren ek örnekler Altbölüm 2.12'de verilmiştir. CH_3CN için asetonitril, $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ için akrilonitril adları kabul edilen yaygın adlardır.



Aşağıdakilerin yapı formüllerini yazınız.

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| (a) Metil propanoat | (f) Dimetil ftalat |
| (b) Etil <i>p</i> -nitrobenzoat | (g) Dipropil maleat |
| (c) Dimetil malonat | (h) <i>N,N</i> -Dimetilformamit |
| (d) <i>N,N</i> -Dimetilbenzamit | (i) 2-Bromopropanoil bromür |
| (e) Pentannitril | (j) Dietil süksinat |

Problem 18.5



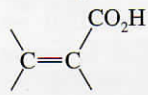
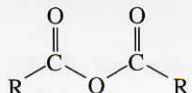
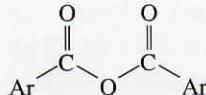
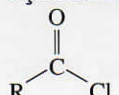
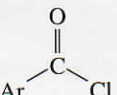
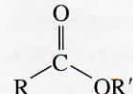
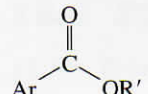
İnfrared Spektroskopisi,
açıl bileşiklerinin yapıları-
nın aydınlatılmasında
oldukça yararlı bir
yöntemdir.

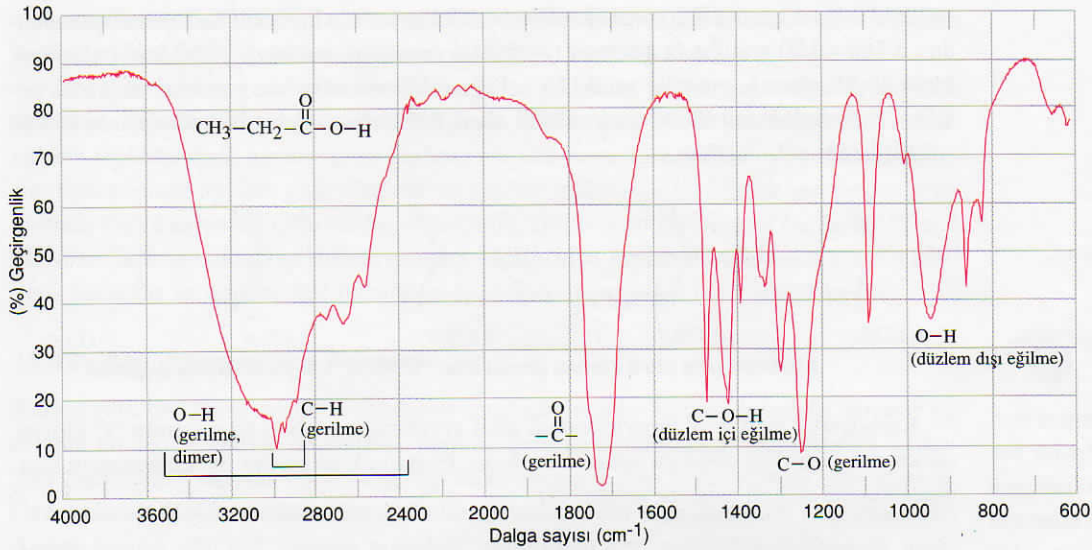
18.2] Açıl Bileşiklerinin Spektroskopik Özellikleri

İR Spektrumu İnfrared spektroskopisi karboksilik asit ve türevlerinin tanınmasında oldukça önemlidir. Bu bileşiklerin İR spektrumlarında en önemli pik C=O gerilme bandıdır. Bu pik spektrumun en kuvvetli pikidir. C=O gerilme bandı asitler, esterler ve amitler için farklı frekansta ortaya çıkar ve piklerin yeri, yapıların aydınlatılmasında oldukça yardımcı olur. Çizelge 18.5'te birçok açıl bileşiği için bu piklerin yerleri verilmiştir. Konjugasyonun C=O soğurmasının yerini daha düşük frekansa kaydıracağına dikkat ediniz.

Karboksilik asitlerin hidroksil grupları 2500–3100 cm^{-1} 'de O—H gerilme titreşimlerinden ileri gelen geniş bir pik verirler. Amitlerin N—H gerilme bandlarının soğurması ise 3140–3500 cm^{-1} arasındadır.

Çizelge 18.5 Açıl Bileşiklerinin Karbonil Gerilme Soğurmaları

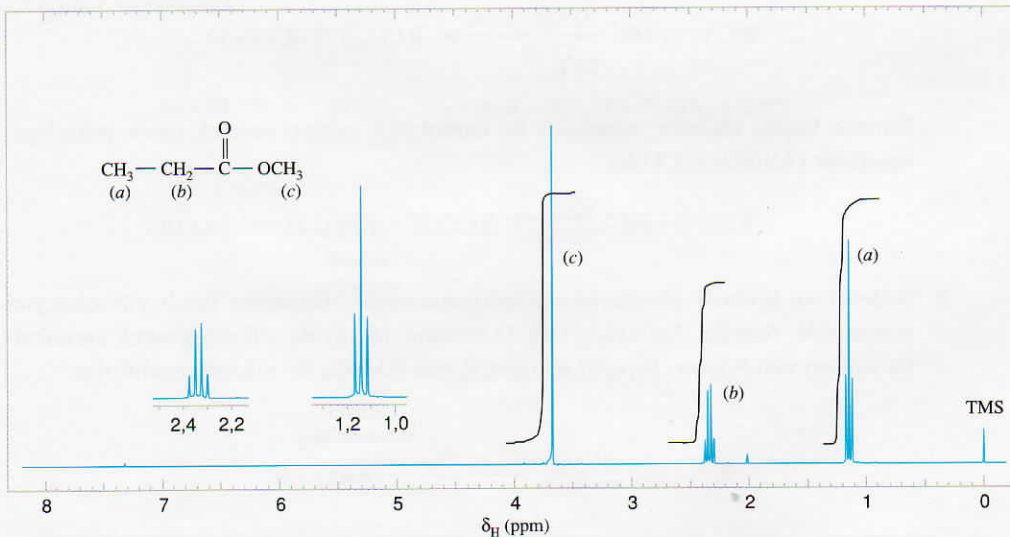
Bileşik Türü	Frekans Aralığı (cm^{-1})
Karboksilik Asitler	
$\text{R}-\text{CO}_2\text{H}$	1700–1725
	1690–1715
ArCO_2H	1680–1700
Asit Anhidritler	
	1800–1850 ve 1740–1790
	1780–1860 ve 1730–1780
Açıl Klorürler	
 ve 	1780–1850
Esterler	
	1735–1750
	1715–1730
Amitler	
  ve 	1630–1690
Karboksilat Anyonları	
RCO_2^-	1550–1630
Nitriller	
$\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$	Yaklaşık 2250



Şekil 18.1 Propanoik asitin infrared spektrumu.

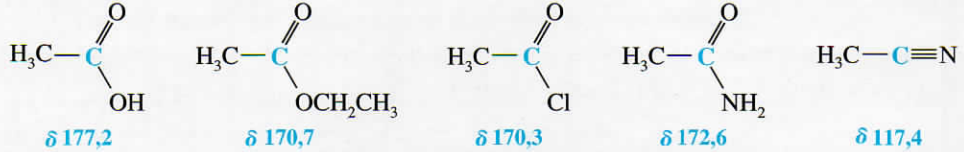
Şekil 18.1’de propanoik asitin kısa notlar ilave edilmiş bir spektrumu görülmektedir. Nitriller, karbon–azot üçlü bağının gerilmesinden kaynaklanan, kendilerine özgü ve şiddetli bir infrared soğurması yaparlar.

¹H NMR Spektrumu Karboksilik asitlerin asidik protonları oldukça perdelenmemiştir ve düşük alanda, δ 10 – 12 bölgesinde soğurma yaparlar. Karboksilik asitlerin α karbonunun protonu ise δ 2,0 – 2,5 aralığında gözlenir. Şekil 18.2 metil propanoat esterinin ¹H NMR spektrumunu göstermektedir. Beklendiği gibi metil grubu yarılmamıştır ve etil grubu normal yarılmaları vermektedir (dörtlü ve üçlü).



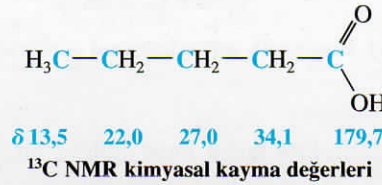
Şekil 18.2 Metil propanoatın 300 MHz ¹H NMR spektrumu. Piklerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir.

^{13}C NMR Spektrumu Karboksilik asitlerin ve türevlerinin karbonil karbonu düşük alanda, δ 160 – 180 aralığında gözlenir (aşağıdaki örneklere bakınız). Nitril karbonları çok fazla düşük alana kaymazlar ve δ 115 – 120 aralığında soğurma yaparlar. Bununla beraber, karboksilik asit türevlerinin düşük alana kaymaları aldehit ve ketonlarınkı (δ 180 – 220) kadar çok değildir.



Karbonil veya nitril karbon atomu için ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

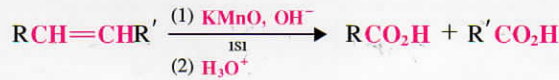
Karboksilik asitler ve türevlerindeki alkil gruplarının karbon atomlarının ^{13}C kimyasal kayma değerleri oldukça yukarı alandadır. Pentanoik asitin her bir karbonunun kimyasal kayma değeri aşağıda verilmiştir.



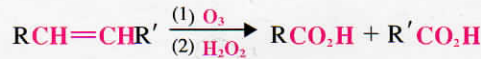
18.3 KARBOKSİLİK ASİTLERİN SENTEZİ

Karboksilik asitlerin hazırlanmasında kullanılan birçok yöntem daha önce anlatılmıştı.

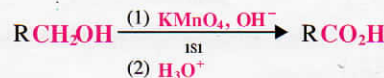
- Alkenlerin yükseltgenmesiyle.** Altbölüm 8.11'de gördüğümüz gibi, alkenler, sıcak bazik KMnO_4 ile karboksilik asitlere yükseltgenebilirler.



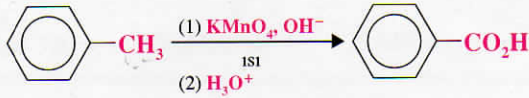
Bundan başka, alkenler, azonlama ile karboksilik asitleri vermek üzere yükseltgenbilirler (Altbölüm 8.11A).



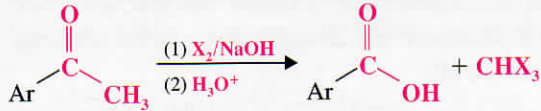
- Aldehit ve birincil alkollerin yükseltgenmesiyle.** Aldehitler ılımlı yükseltgeyici reaktiflerle, örneğin $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+\text{OH}^-$ (Altbölüm 16.12) ile yükseltgenerek karboksilik asitleri verebilirler. Birincil alkoller ayrıca KMnO_4 ile yükseltgenebilirler.



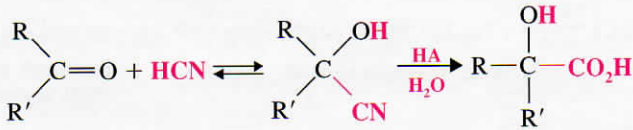
3. **Alkilbenzenlerin yükseltgenmesiyle.** Doğrudan benzen halkasına bağlı birincil ve ikincil alkil grupları (fakat 3° gruplar değil) KMnO_4 ile bir $-\text{CO}_2\text{H}$ grubuna yükseltgenirler (Altbölüm 15.13C).



4. **Metil ketonların yükseltgenmesiyle.** Metil ketonlar haloform tepkimesi sonucu karboksilik asitlere dönüştürülebilirler (Altbölüm 17.3C).

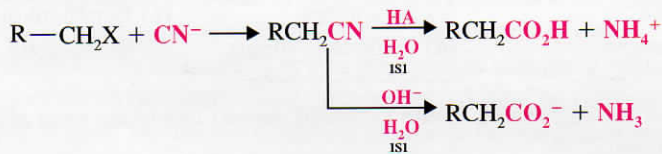


5. **Siyanohidrin ve diğer nitrillerin hidroliziyle.** Altbölüm 16.9'da aldehit ve ketonların **siyanohidrinlere** dönüştürülebileceğini gördük; bunlar α -hidroksi asitlere hidrolizlenebilirler. $-\text{CN}$ grubu, hidroliz sonucu bir $-\text{CO}_2\text{H}$ grubuna çevrilir. Nitril hidrolizinin mekanizması Altbölüm 18.8H'de açıklanmıştır.

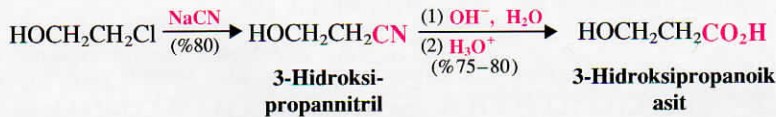


Nitriller aynı zamanda alkil halojenürlerin sodyum siyanür ile nükleofilik yer değiştirme tepkimesi sonucu elde edilebilirler. Nitrillerin hidrolizi sonucu, çıkış maddesi olarak seçilen alkil halojenürden *bir karbon atomu daha uzun zincirli* karboksilik asitler elde edilir.

Genel Tepkime

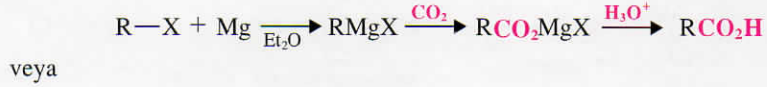


Özel Örnekler

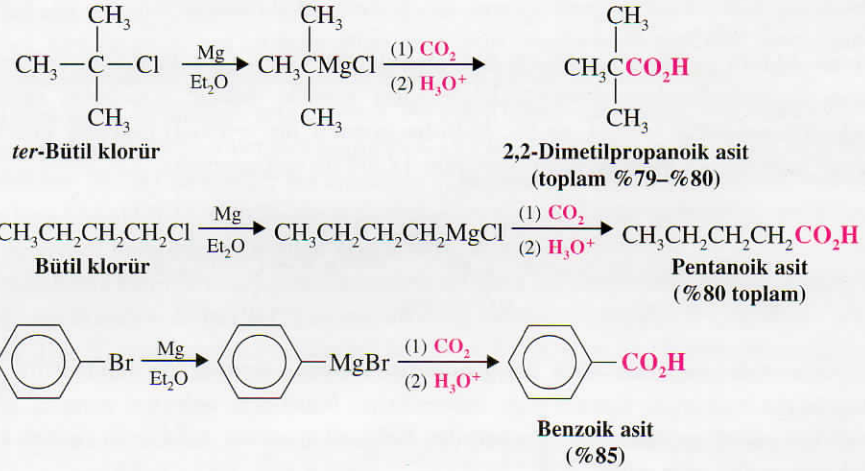


Bu sentetik yöntem, genelde *birincil alkil* halojenürlerin kullanımı ile sınırlıdır. Siyanür iyonu oldukça kuvvetli bazdır ve *ikincil* ve *üçüncül* alkil halojenürlerin kullanımı, başlıca, bir nitril (yer değiştirme üzerinden) yerine alken oluşumuna yol açar. Aril halojenürler (orto ve para nitro gruplarına sahip olanlar hariç) sodyum siyanür ile tepkime vermezler.

6. Grignard reaktiflerinin karbonlanmasıyla. Grignard reaktifleri karbondioksit ile tepkimeye girerek magnezyum karboksilatları verir. Bunların asitlendirilmeleri sonucu karboksilik asitler oluşur.



Karboksilik asitlerin bu sentezi; birincil, ikincil, üçüncül, alkil, benzil ve açıl halojenürlere, Grignard tepkimesine girebilecek diğer gruplar olmadığı zaman uygulanabilir (bkz. Altbölüm 12.8B).



Problem 18.6 ➤ Aşağıdaki her bir madde benzoik asite nasıl dönüştürülebilir? Gösteriniz.

- | | | |
|-----------------|------------------------|------------------|
| (a) Etilbenzen | (c) Asetofenon | (e) Benzil alkol |
| (b) Bromobenzen | (d) Feniletan (stiren) | (f) Benzaldehit |

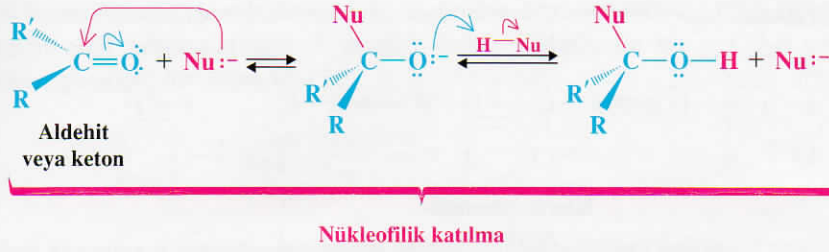
Problem 18.7 ➤ Aşağıdaki her bir karboksilik asidin Grignard sentezi üzerinden nasıl elde edilebileceğini gösteriniz.

- | | | |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------|
| (a) Fenilasetik asit | (c) 3-Bütanoik asit | (e) Heksanoik asit |
| (b) 2,2-Dimetilpentanoik asit | (d) 4-Metilbenzoik asit | |

Problem 18.8 ➤ (a) Problem 18.7'deki karboksilik asitlerden hangisi nitril sentezi yardımıyla hazırlanabilir? (b) HOCH₂CH₂CH₂CH₂Br den HOCH₂CH₂CH₂CH₂CO₂H elde etmek için Grignard veya nitril sentez yöntemlerinden hangisini seçersiniz? Niçin?

18.4 AÇIL KARBONUNDA NÜKLEOFİLİK KATILMA-AYRILMA

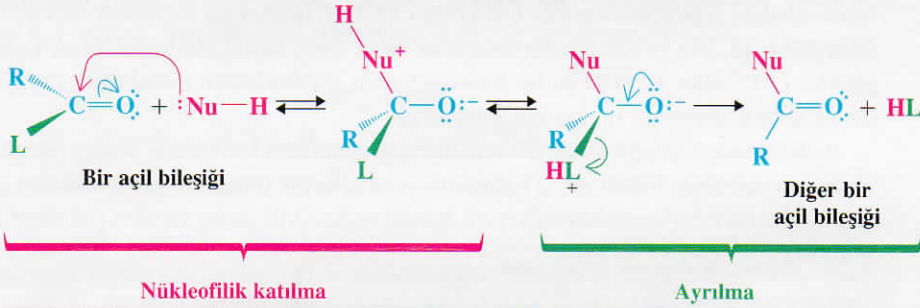
Bölüm 17'de karbonil bileşiklerini anlatırken aldehit ve ketonların kendilerine özgü tepkimelerinin karbon-oksijen ikili bağına *nükleofilik katılma tepkimeleri* olduğunu görmüştük.



Bu bölümde karboksilik asitler ve türevlerini öğreneceğiz. Bu bileşiklerin genel tepkimeleri **nükleofilik katılma-ayrılma** mekanizmasıyla açıl (karbonil) karbonu üzerinde olur. Karboksilik asitler için aşağıda verilen tepkime mekanizmasıyla sıkça karşılaşacağız.

Tepkime için Bir Mekanizma

Nükleofilik Katılma-Ayrılmayla Oluşan Açıl Transferi



Canlı organizmalarda bu tür birçok tepkime gerçekleşir ve biyokimyacılar bunları **açıl transfer tepkimeleri** olarak adlandırırlar. Özel konu D'de açıklanan asetil-koenzim A çoğu zaman biyokimyasal açıl transfer reaktifi gibi davranır.

Açıl bileşikleri ile nükleofillerin (yer değiştirme) tepkimesi sonucu oluşan ürünler aldehit ve ketonların (katılma) verdiği ürünlerden farklıdır; bu iki tepkime genel bir özelliğe sahiptir. *Her iki tepkimenin başlangıç basamağı karbonil karbonuna nükleofilik katılmayı içerir.* Her iki grup bileşikte de ilk atağın oluşumunu kolaylaştıran etkiler aynıdır. Bu etkiler, karbonil karbon atomunun sterik bakımdan etkiye çok açık olması ve karbon-oksijen ikili bağında oksijen atomunun elektron çifti barındırmaya yatkın oluşudur.

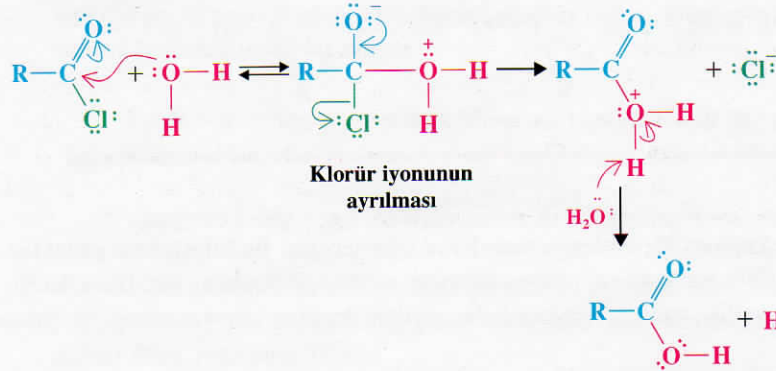
Başlangıçta oluşan nükleofilik ataktan sonra bu iki tepkimede farklılık gözlenir. Genellikle aldehit ve ketonlara katılma sonucu oluşan düzgün dörtüzlü ara ürüne bir proton katılarak kararlı katılma ürünü oluşur. Buna rağmen açıl bileşiklerinden oluşan ara üründen daima bir ayrılan grup *ayrılır*. Bu **ayrılma** sonucunda karbon-oksijen ikili bağı yeniden oluşarak yeni bir ürün meydana gelir ve bu ürün *yer değiştirme* ürünüdür. Böylece **açıl yer değiştirme tepkimeleri, nükleofilik katılma-ayrılma** mekanizması üzerinden gerçekleşir.

Açıl bileşikleri beklendiği gibi yer değiştirme tepkimesi verirler, çünkü hepsi de karbonil karbonuna bağlı veya yeterli derecede ayrılma kolaylığı olan (veya protonlanarak iyi ayrılan gruplara dönüşen) gruplara sahiptir. Örneğin; açıl klorürler genellikle *klorür iyonu* kaybederek tepkime verirler. Klorür iyonu çok zayıf bazdır bu nedenle çok iyi ayrılan bir gruptur. Bir açıl klorürün suyla tepkimesi örnek olarak verilebilir.



Bu bölümde birçok tepkime olmasına rağmen açıl transferinin genel mekanizmasını aklınızda tutarsanız bu tepkimelerdeki mekanizmaların ortak yanlarını görebileceksiniz.

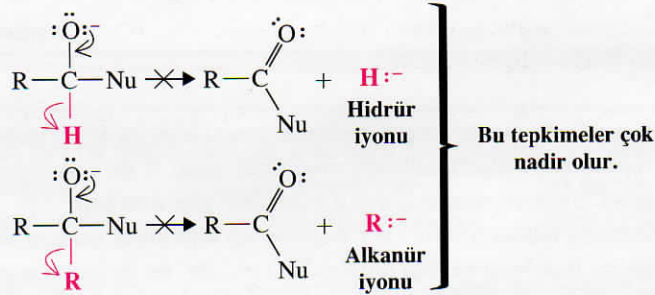
Özel Örnek



Bir asit anhidriti genellikle bir *karboksilat anyonu* veya bir *karboksilik asit* molekülü (her ikisi de zayıf baz ve iyi ayrılan gruplardır) kaybederek tepkime verir. Asit anhidritlerinin hidroliz mekanizmalarını Altbölüm 18.6B'de ele alacağız.

Daha sonra görüleceği gibi esterler, bir *alkol* molekülü kaybederek nükleofilik katılma-ayırılma tepkimesi verirler (Altbölüm 18.7B). Asitler bir *su* molekülü kaybederek (Altbölüm 18.7A) ve amitler bir *amonyak* veya *amin* molekülü kaybederek tepkimeye girerler (Altbölüm 18.8F). Bu tür tepkimelerden ayrılan bütün moleküller zayıf bazlardır ve yeterli derecede iyi ayrılan gruplardır.

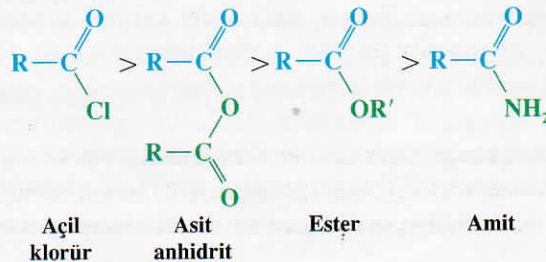
Aldehit ve ketonların nükleofilik katılma-ayırılma tepkimelerinde oluşan düzgün dört-yüzlü ara üründen hidrür (H^-) iyonunun veya alkanür iyonunun (R^-) atılması gerekecektir. Her iki iyon da *oldukça kuvvetli bazdır* ve her ikisi de bu yüzden *çok zayıf ayrılan gruptur*.



[Haloform tepkimesi (Altbölüm 17.3C) alkanür iyonunun ayrılan grup olarak davrandığı nadir tepkimelerinden biridir. Ancak burada ayrılan grup zayıf bazik bir grup olan trihalometil anyonudur.]

18.4A Açıl Bileşiklerinin Bağlı Etkinliği

Bu bölümde incelenen asit türevlerinden nükleofilik katılma-ayırılma tepkimelerinde en etkin olanı açıl klorürler en az etkin olanı ise amitlerdir. Aşağıda açıl bileşiklerinin bağlı etkinlik sırası verilmiştir.



Yukarıdaki yapıdaki yeşil gruplar Altbölüm 18.4'te çerçeve içerisinde verilen tepkime mekanizmasındaki **L** grubunu temsil etmektedir.

Asit türevlerinin genel etkinlik sırası ayrılan grupların bazlık sırası dikkate alınarak açıklanır. Açıl klorürler tepkimeye girdiğinde ayrılan grup *klorür* grubudur. Asit anhidritlerin tepkimesinde ayrılan grup karboksilik asit veya karboksilat iyonudur. Esterlerin tepkimesinde ayrılan grup alkoldür ve amitler tepkimeye girdiğinde ise ayrılan grup amindir (veya amonyak). Bu bazların tümünde, klorür iyonları *en zayıf bazlardır* ve açıl klorürler, açıl bileşikler içerisinde *en etkin olanlardır*. Aminler (veya amonyak) en kuvvetli bazlardır ve amitler açıl bileşikler içerisinde *en az etkin olan* bileşiklerdir.

18.4B Asit Türevlerinin Sentezi

Karboksilik asit türevlerinin sentezlerini incelediğimizde, birçok durumda, bir asit türevinin bir başka türevin nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesi sonucunda elde edildiğini göreceğiz. Yukarıda verilen etkinlik sırası sentezin olup olmayacağını bize gösterir. Genel olarak, *daha az etkin olan açıl bileşiği daha etkin olan türevden elde edilebilir. Ancak bunun aksi çok zordur, mümkün olduğunda özel reaktifler kullanmak gerekir.*



Açıl transfer tepkimesiyle asit türevlerinin sentezi için, reaktantın, açıl karbonunda üründen daha kolay ayrılan gruba sahip olması gerekir.

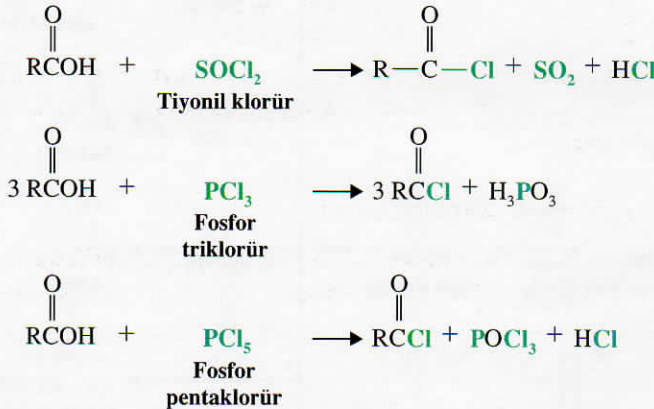
18.14 AÇIL KLORÜRLER

18.5A Açıl Klorürlerin Sentezleri

Açıl klorürlerin, asit türevleri içerisinde en etkin türevler olması nedeniyle bu bileşiklerin sentezinde özel reaktifler kullanılır. Bu amaçla *inorganik asitlerin asit klorürleri*; örneğin, PCl_5 (fosforik asitin asit klorürü), PCl_3 (fosforöz asitin asit klorürü), SOCl_2 (sülfüröz asitin asit klorürü) kullanılır.

Bu reaktiflerin hepsi karboksilik asitlerle tepkimeye girerek iyi verimle açıl klorürleri oluştururlar.

Genel Tepkimeler

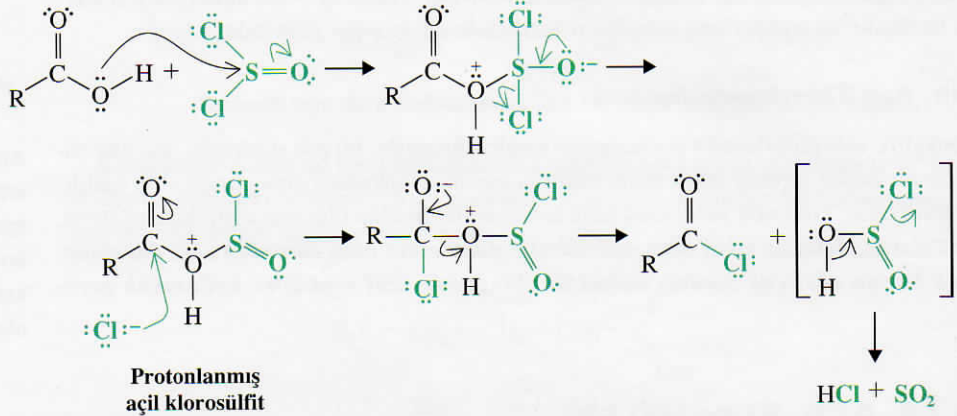


Bu tepkimelerin tümü klorür iyonunun yer aldığı nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesini içerirler. Tepkime, protonlanmış açıl klorosülfid, protonlanmış açıl klorofosfit veya protonlanmış klorofosfat gibi çok etkin ara ürünler üzerinden geçerek meydana ge-

lir. Bu ara ürünler açıl klorür ürününden çok daha kolay ayrılan açıl ayrılan grupları içerirler. Örneğin tiyonil klorür karboksilik asitlerle aşağıdaki mekanizmayla tepkime verir.

Tepkime için Bir Mekanizma

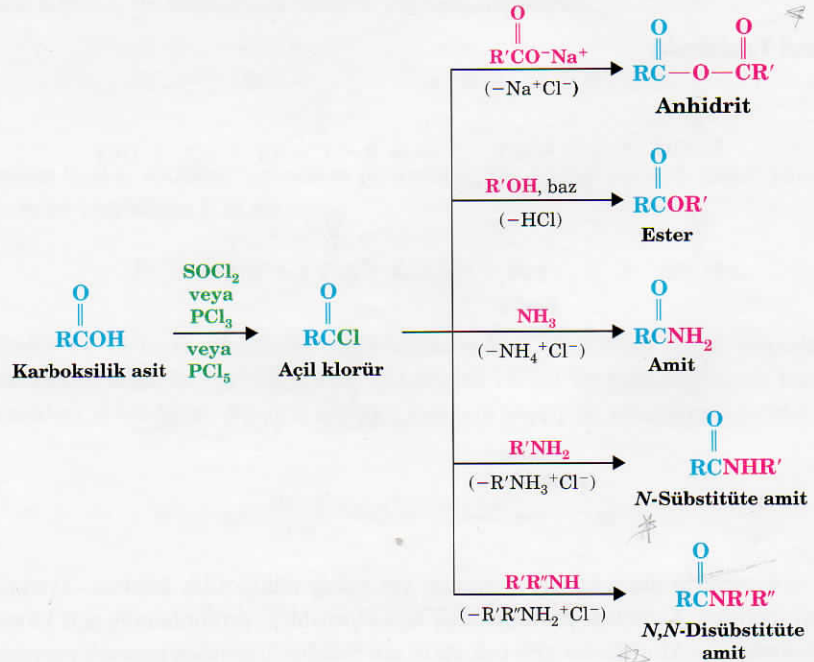
Tiyonil Klorürler Kullanılarak Açıl Klorürlerin Sentezi



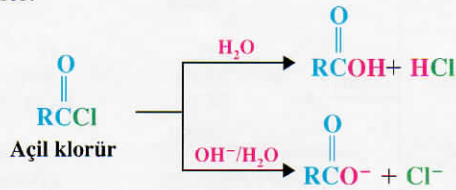
18.5B Açıl Klorürlerin Tepkimeleri

Açıl klorürler, açıl türevleri içerisinde en etkin olanlarıdır. Bundan dolayı daha az etkin olan türevlere kolayca dönüştürülürler. Çoğu zaman anhidrit, ester veya amitler, asitlerden başlanarak önce açıl klorürlerin elde edilmesi ve elde edilen açıl klorürlerin istenilen asit türevine dönüştürülmesi yoluyla sentezlenirler. Sentez şeması Şekil 18.3'te gösterilmiştir. Bu tepkimeler Altbölüm 18.6 – 18.8'de ayrıntılı olarak incelenecektir.

Şekil 18.3 Açıl klorürlerin hazırlanması ve açıl klorürlerin tepkimeleri.



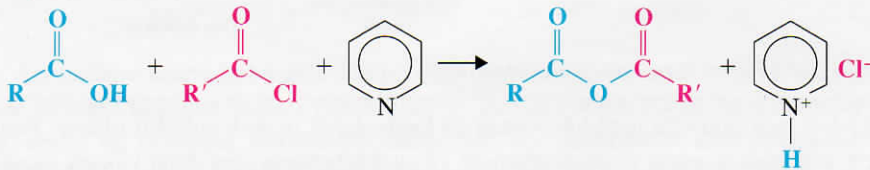
Açıl klorürler su ve sulu baz ile de tepkime verirler fakat bu tür tepkimeler genelde istenmez. Çünkü bu tepkimeler sonucu yararlı açıl bileşikleri karboksilik asit veya tuzlarına geri dönüşürler.



18.6 KARBOKSİLİK ASİT ANHİDİTLERİ

18.6A Karboksilik Asit Anhidritlerinin Sentezleri

Karboksilik asitler açıl klorürlerle piridinli ortamda tepkimeye girerek karboksilik asit anhidritlerini verirler.



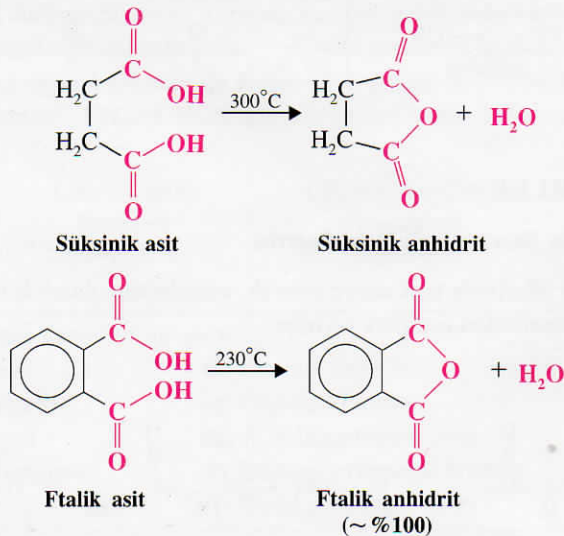
Bu yöntem laboratuvar ortamında anhidritlerin hazırlanmasında sıkça kullanılır. Yöntem oldukça geneldir ve karışık anhidritlerin ($\text{R} \neq \text{R}'$) veya basit anhidritlerin ($\text{R} = \text{R}'$) hazırlanmasında kullanılabilir.

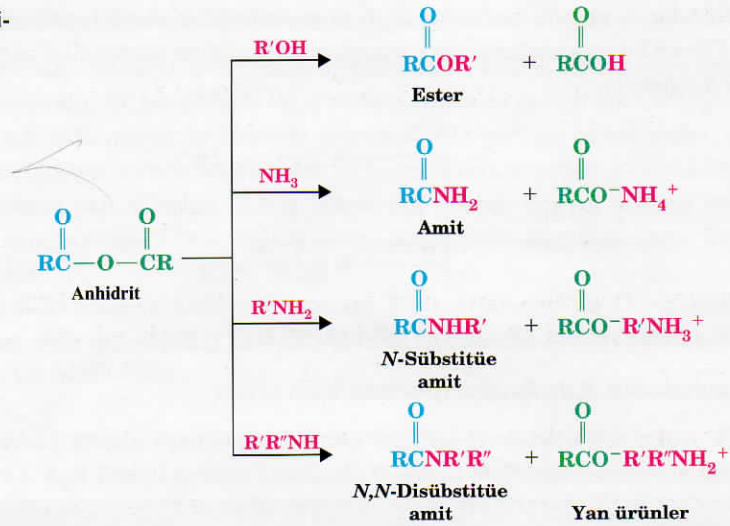
Karboksilik asitlerin sodyum tuzları da açıl klorürlerle tepkimeye girerek anhidritleri verirler.



Bu tepkimede karboksilat anyonu nükleofil olarak davranır ve açıl klorürün açıl karbonunda nükleofilik yer değiştirme tepkimesi verir.

Halkalı anhidritler çoğu zaman basit bir yolla, uygun dikarboksilik asitlerin ısıtılmasıyla hazırlanabilir. Bu yöntem, sadece beş veya altı üyeli halkalı anhidritlerin elde-sinde başarılıdır.



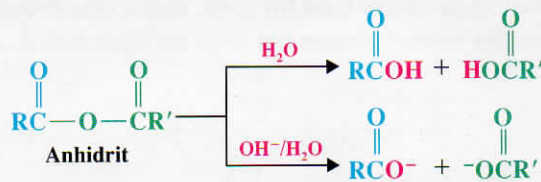
Şekil 18.4 Karboksilik asit anhidritleri-
nin tepkimeleri.

Problem 18.9 ➤ Maleik asit $200^\circ C$ 'a ısıtıldığı zaman su kaybederek maleik anhidrit oluşur. Fumarik asit maleik asitin diastereomeridir ve su kaybetmesi için daha yüksek sıcaklık gerekir. Fumarik asit daha yüksek sıcaklıkta ısıtıldığında maleik anhidrit oluşur. Bu gözlemler için bir açıklama yapınız.

18.6B Karboksilik Asit Anhidritlerinin Tepkimeleri

Karboksilik asit anhidritleri oldukça etkin bileşiklerdir. Bu nedenle esterler ve amitlerin (Şekil 18.4) hazırlanmasında kullanılabilirler. Bu tepkimeleri Altbölümler 18.7 ve 18.8'de ayrıntılı bir şekilde göreceğiz.

Karboksilik asit anhidritleri aynı zamanda hidroliz tepkimeleri de verirler.

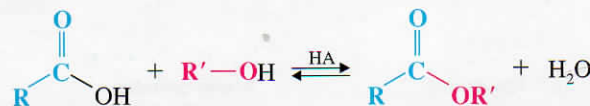


18.7 ESTERLER

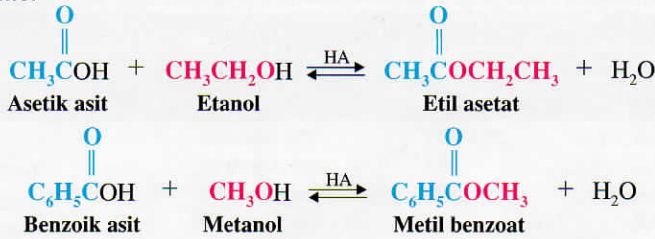
18.7A Esterlerin Sentezleri: Esterleşme

Karboksilik asitler alkollerle tepkimeye girerek, **esterleşme** olarak bilinen bir kondensasyon tepkimesi üzerinden esterleri verirler.

Genel Tepkime

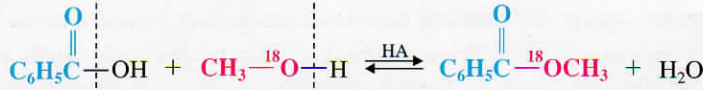


Özel Örnekler



Esterleşme tepkimeleri asit katalizlidir. Bu süreç kuvvetli asitlerin yokluğunda oldukça yavaş gerçekleşir, fakat bir asit ve bir alkol az miktarda derişik sülfürik asit veya hidrojen klorür varlığında geri soğutucu altında kaynatıldığında birkaç saat içinde dengeye ulaşır. Oluşan esterlerin miktarı dengenin yönüne bağlıdır. Bu bakımdan karboksilik asit veya alkolün daha fazlasını kullanmak ürünün verimini artırır. Hangi reaktantın daha fazla kullanılacağı onların bulunabilirliğine ve fiyatına bağlıdır. Esterleşme tepkimesinin verimi tepkime ortamında oluşan suyun uzaklaştırılması ile de artırılabilir.

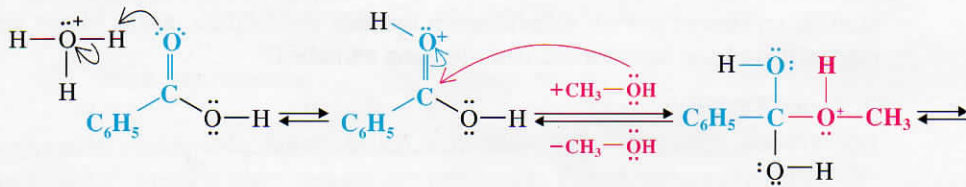
Benzoik asit ^{18}O ile etiketlenmiş metanolle tepkimeye girdiğinde etiketlenmiş oksijenin ester oksijeninde olduğu görülür. Bu sonuç esterleşme tepkimesinde hangi bağın kırıldığını gösterir.



Etiketlenerek yapılan tepkimede çıkan ürünü de açıklayan asit katalizli tepkime mekanizması aşağıda verilmiştir. Bu mekanizma açıl karbon atomundaki asit katalizli nükleofilik katılma–ayırılma tepkimelerine özgüdür.

Tepkime için Bir Mekanizma

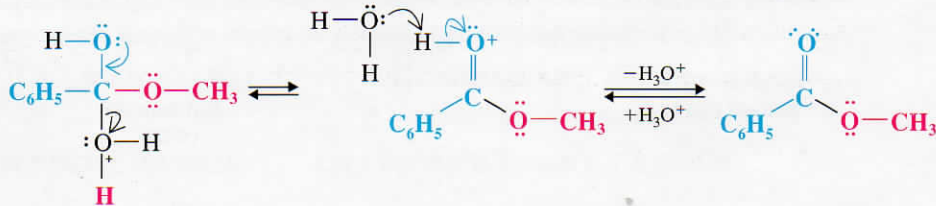
Asit Katalizli Esterleşme



Karboksilik asit, kuvvetli bir asit katalizörden bir proton alır.

Alkol, protonlanmış karbonil grubuna atak yaparak bir düzgün dörtüzlü ara ürün verir.

Oksijen atomu üzerindeki bir proton kaybedilir ve başka bir oksijen atomu tarafından kazanılır.



Bir su molekülünün kaybedilmesi protonlanmış esteri verir.

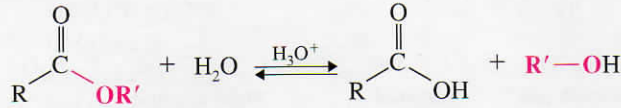
Protonun bir baza aktarılması bir ester oluşumuna yol açar.



Asit-katalizli ester hidrolizinin mekanizmasına ve şartlarına dikkat ediniz.

Bu mekanizmada sağa doğru olan tepkime, bir asidin *asit katalizli esterleşme tepkimesinin* mekanizmasını; sola doğru olan tepkime ise *bir esterin asit katalizli hidrolizinin* mekanizmasını gösterir.

Asit-Katalizli Ester Hidrolizi



Hangi sonucun olacağı seçilen deneysel şartlara bağlı olacaktır. Bir asidi esterleştirmek istediğimizde alkolün fazlasını kullanmalıyız ve oluşan suyu mümkünse uzaklaştırmalıyız. Eğer esteri hidroliz etmek istersek suyun fazlasını kullanmalıyız, yani esteri seyreltik sulu HCl veya seyreltik sulu H_2SO_4 ile geri soğutucu altında kaynatmalıyız.

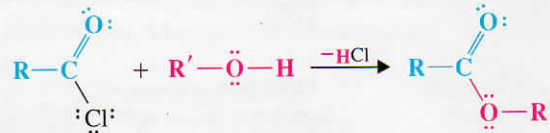
Problem 18.10

➤ ^{18}O -Etiketli su içerisinde yapılan metil benzoatın asit katalizli hidrolizi sonunda etiketli oksijeni nerede bulmayı beklersiniz? Cevabınızı destekleyecek şekilde ayrıntılı bir mekanizma yazınız.

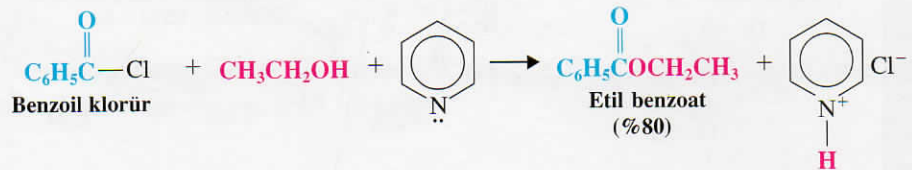
Sterik etkiler esterın asit katalizli hidroliz tepkimesinin hızını kuvvetli bir şekilde etkiler. Alkol veya asitlerdeki tepkime merkezine yakın bölgelerdeki büyük gruplar tepkime hızını oldukça yavaşlatırlar. Örneğin üçüncül alkoller asit katalizli esterleşmede oldukça yavaş tepkime verirler, bu nedenle genellikle yer değiştirme yerine ayrılma tepkimeleri gerçekleşir. Ancak alkoller, aşağıda verildiği gibi açıl klorür ve anhidritlerin kullanımı sonucu güvenli bir şekilde estere dönüştürülebilirler.

Açıl Klorürlerden Esterler Esterler aynı zamanda açıl klorürlerle alkollerin tepkimeleriyle de sentezlenebilirler. Çünkü açıl klorürler nükleofilik katılma-ayrılma tepkimelerinde karboksilik asitlerden daha etkindirler. Açıl klorürlerin alkollerle tepkimesi hızlı bir şekilde oluşur ve asit katalizöre ihtiyaç yoktur. Genellikle tepkime ortamına piridin ilave edilerek oluşan HCl ile tuz oluşturması sağlanır. (Piridin aynı zamanda açıl klorürle tepkimeye girerek açilpridinyum iyonunu oluşturabilir, ancak oluşan ara ürün nükleofillere karşı açıl klorürlerden bile daha etkindir.)

Genel Tepkime

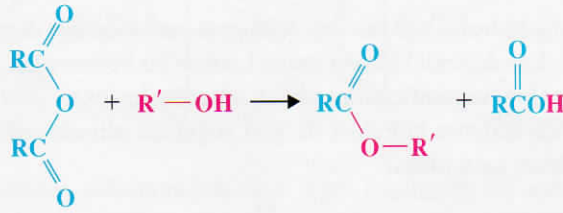


Özel Örnek



Karboksilik Asit Anhidritlerinden Esterler Karboksilik asit anhidritleri bir asit katalizör olmadan alkollerle tepkimeye girerek esterleri verirler.

Genel Tepkime

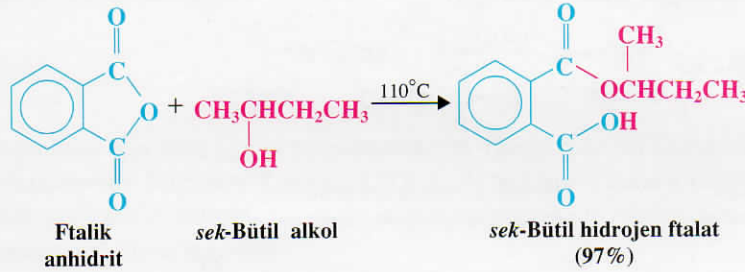


Özel Örnek



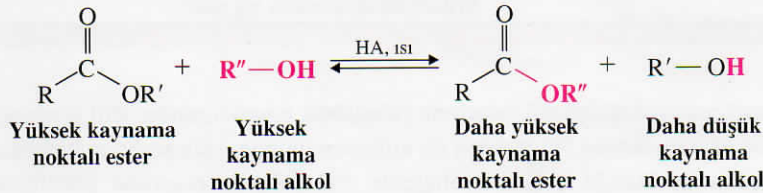
Alkollerin bir anhidrit veya bir açıl klorürle tepkimesi ester sentezinde en önemli yöntemlerden biridir.

Halkalı anhidritler bir eşdeğer mol alkolle tepkimeye girerek *hem ester hem de asit* olan bileşikler oluştururlar.

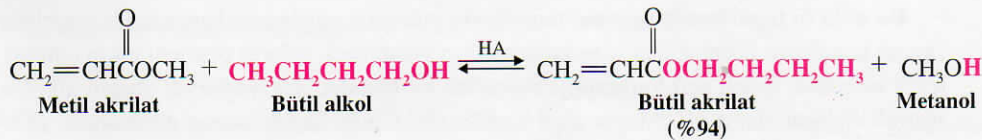


Esterler transesterleşmeyle de sentezlenebilirler:

◀ Problem 18.11

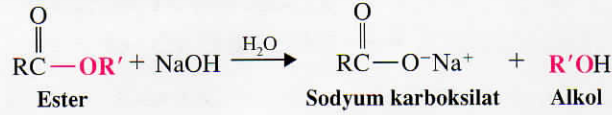


Bu yöntemde, dengenin yönü, düşük kaynama noktalı alkollerin tepkime karışımından damıtılarak uzaklaştırılmasıyla sağa kaydırılır. Transesterleşme tepkimesinin mekanizması asit-katalizli esterleşme (veya asit katalizli ester hidrolizi) tepkimesine benzer. Aşağıdaki transesterleşme için ayrıntılı bir mekanizma yazınız.



18.7B Esterlerin Baz-Destekli Hidrolizleri: Sabunlaşma

Esterler sadece asidik hidroliz tepkimeleri değil aynı zamanda *baz destekli hidroliz* tepkimeleri de verirler. Baz destekli hidroliz bazen Latince bir kelime olan *sapo*'dan (sabun) dolayı **sabunlaşma** (İng. saponification) olarak adlandırılır (bkz. Altbölüm 23.2C). Örneğin bir esterin sulu sodyum hidroksit ile geri soğutucu altında kaynatılması sonucu alkol ve asidin sodyum tuzu oluşur.

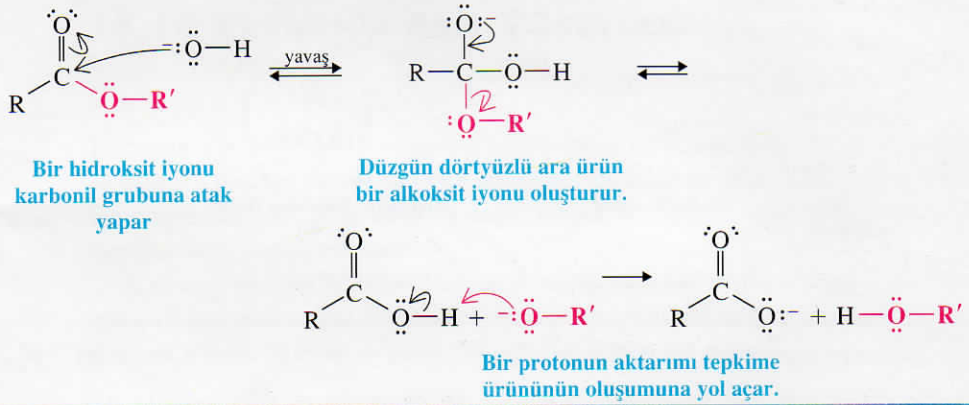


Karboksilat iyonu nükleofilik yer değiştirmede etkin değildir, çünkü negatif yüklüdür. Sonuç olarak, esterin baz destekli hidrolizi tersinir olmayan bir tepkimedir.

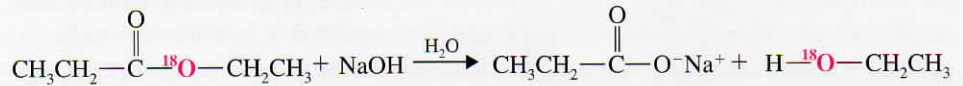
Esterin baz destekli hidroliz tepkimesinin mekanizması açıl karbon atomunda nükleofilik katılma ve ayrılmayı içerir:

Tepkime için Bir Mekanizma

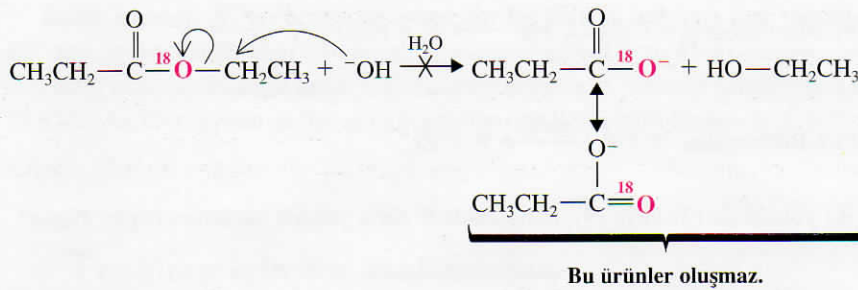
Baz-Destekli Ester Hidrolizi



Bu mekanizma izotop etiketli esterlerle çalışılarak kanıtlanmıştır. Etil propanoat ester, eter türü oksijen atomu ^{18}O izotopu ile etiketlendiğinde, sulu sodyum hidroksit içerisinde aşağıda görüldüğü gibi hidrolizlenir. ^{18}O , oluşan etanolde görülmektedir. Propanoat iyonu içerisinde ^{18}O hiç görülmez.

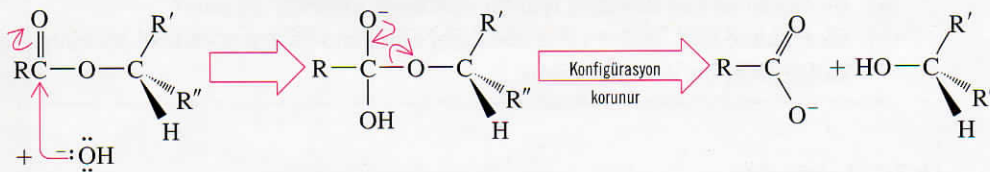


Bu etiketli tepkimenin sonucu, tamamıyla yukarıda verilen mekanizmayla tutarlıdır (kendi kendinize ürüne kadar olan basamakları göstererek etiketli oksijeni takip ediniz). Eğer hidroksit iyonu açıl karbonu yerine alkil karbonuna atak yapsaydı oluşan alkolde işaretli oksijen olamazdı. Atağın alkil karbonuna olduğu hiçbir zaman gözlenmez. (Kural dışı bir örnek için bkz. Problem 18.13.)



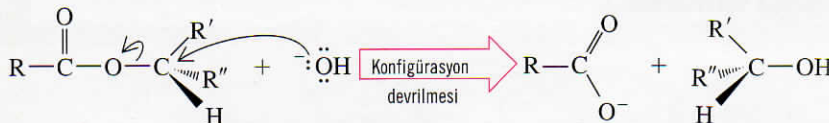
Nükleofilik atağın açıl karbonu üzerine olduğunu gösteren başka bir kanıt, kiral alkollerin esterlerinin baz destekli hidroliz tepkimeleridir. Tepkime, alkolün konfigürasyonunun korunması için A yolunu (açıl karbonu üzerinden) izlemelidir. B yolunu izleyen (alkil karbonu üzerinden olan) tepkime alkolün konfigürasyonunun tersine dönmesine yol açmalıdır. **Konfigürasyonun devrilmesi hemen hemen hiçbir zaman gözlenmemiştir.** Kiral alkollerin karboksilik esterlerinin bazik hidrolizlerinde **her zaman konfigürasyon korunur.**

A Yolu: Açıl Karbonunda Nükleofilik Katılma-Ayrılma



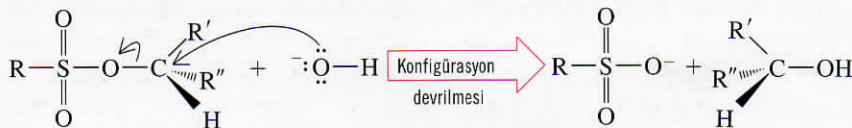
Alkil karboksilatlarında bu mekanizma yeğlenir.

B Yolu: Alkil Karbonunda Nükleofilik Yer Değiştirme



Bu mekanizma çok nadir gözlenir.

Karboksilik asit esterlerinde alkil karbon-atomu üzerine nükleofilik etki nadir olmasına karşın, sülfonik asit esterlerinde alkil karbon atomu üzerine atak yeğlenir.

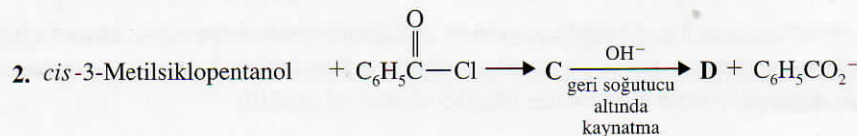


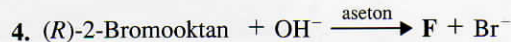
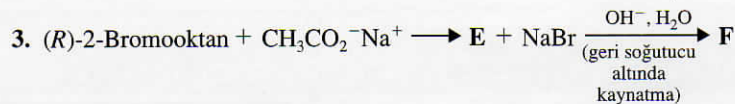
Alkil sülfat

Bu mekanizma alkil sülfonatlarda gerçekleşir.

(a) A–F bileşiklerinin stereokimyasal formüllerini yazınız.

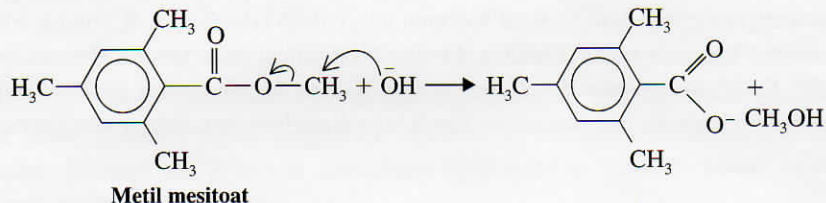
Problem 18.12





(b) Son iki yöntemde (3) veya (4), hangisinde **F** daha yüksek verimle oluşur? Niçin?

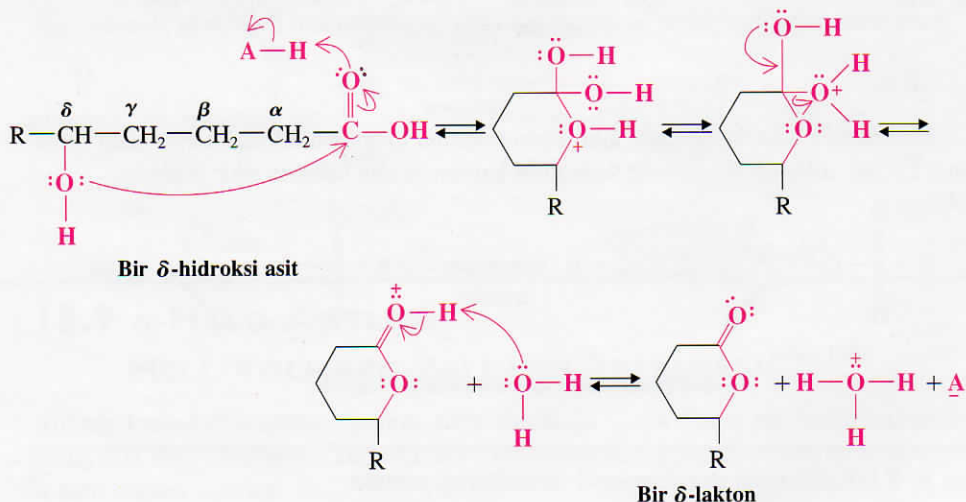
Problem 18.13 ► Metil mesitoatın baz destekli hidrolizi açıl karbonu yerine alkol karbonu üzerine atakla olur.



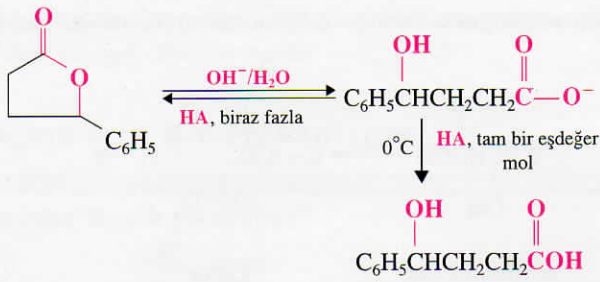
- (a) Bu beklenmeyen davranış için bir açıklama yapabilir misiniz?
 (b) Bu tepkime için, atağın yukarıdaki gibi olduğunu gösteren, etiketli bir bileşiğin kullanıldığı bir deney öneriniz.

18.7C Laktonlar

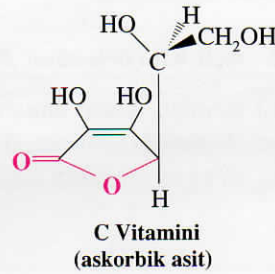
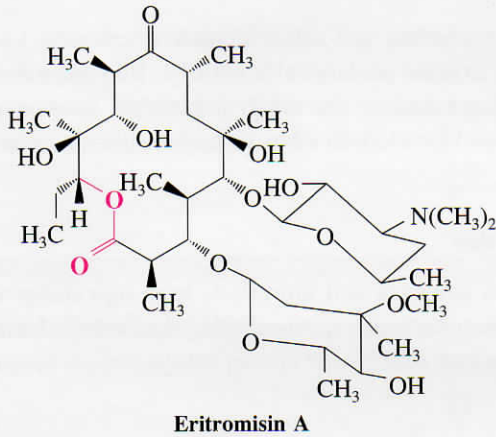
Karboksilik asitlerin γ ve δ karbon atomlarında hidroksil grupları olduğunda, molekül içi esterleşme tepkimesi sonucu γ veya δ laktonlar olarak bilinen halkalı esterler oluşur. Tepkime asit katalizlidir.



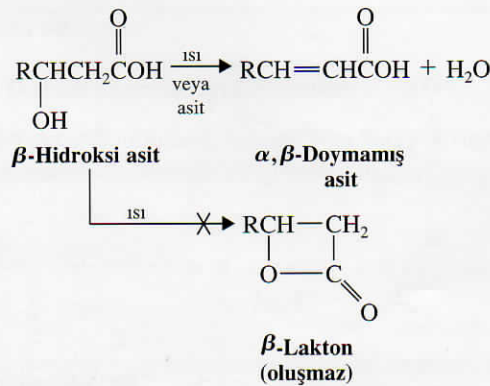
Laktonlar sulu baz ile diğer esterlerde olduğu gibi hidrolizlenirler. Bununla birlikte, sodyum tuzlarının asitlendirilmesi, özellikle asidin fazlası kullanılırsa, tepkimenin tersine dönerek γ veya δ laktonları oluşturmaya yol açabilir.



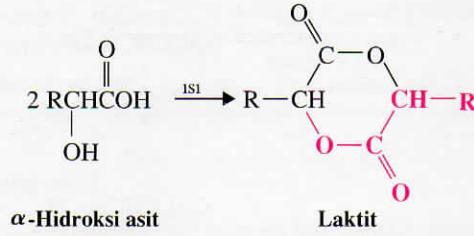
Laktonların birçoğu doğal olarak oluşur. Örneğin C vitamini (aşağıda) bir γ lakton-dur. Bazı laktonlar, örneğin eritromisin ve nonaktin (Alt bölüm 12.21B) oldukça büyük halkalı laktonlardır (makrosiklik laktonlar olarak adlandırılırlar) fakat doğal laktonların çoğu γ veya δ laktonlardır; yani çoğu 5 veya 6 üyeli halkalar içerir.



β -Laktonlar (dört üyeli halkalı laktonlardır) bazı tepkimelerde ara ürün olarak gözlenirler ve bazıları izole edilmiştir. Buna rağmen bu ara ürünler oldukça etkindir. Eğer β -lakton, β -hidroksi asitten sentezlenmek istenirse genelde lakton oluşumu yerine β -ayrılması meydana gelir.



α -Hidroksi asitler ısıtıldığında *laktitler* denilen halkalı diesterler oluşur.



α -Laktonlar bazı tepkimelerde ara ürün olarak meydana gelirler (bkz. Problemler 6.42 ve 6.43).

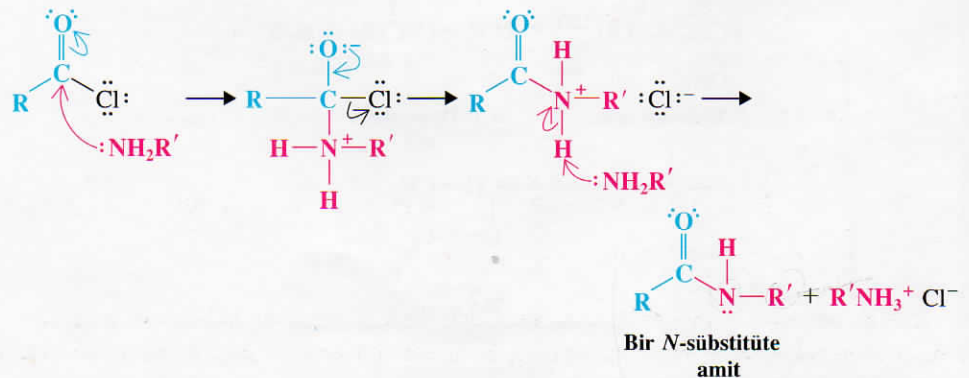
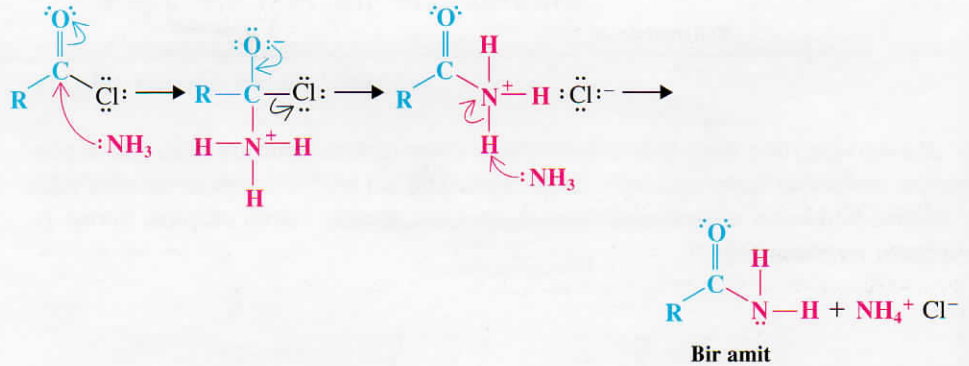
18.8 AMİTLER

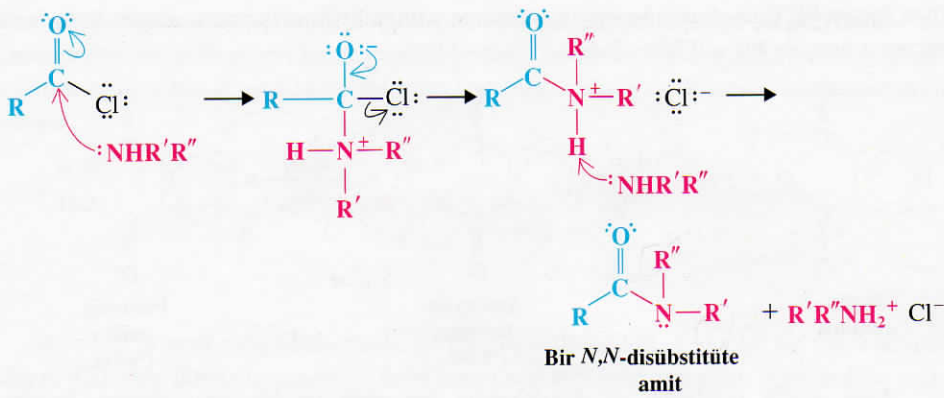
18.8A Amitlerin Sentezleri

Amitler çeşitli yöntemlerle açıl klorürlerden, açıl anhidritlerden, esterlerden, karboksilik asitlerden ve karboksilik asit tuzlarından çıkılarak elde edilirler. Bu yöntemlerin hepsi de açıl karbonunda, amonyak veya aminin yer aldığı nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesi içerir. Beklendiği gibi asit klorürleri en etkin ve karboksilat anyonları en az etkin olan türevlerdir.

18.8B Açıl Klorürlerden Amitler

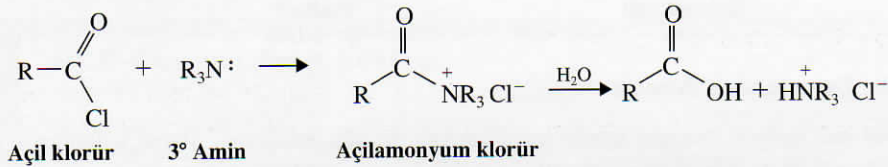
Birincil aminler, ikincil aminler ve amonyak açıl klorürlerle hızlı tepkimeler vererek amitleri oluştururlar. Oluşan HCl'yi nötürlemek için amonyak veya aminin fazlası kullanılır.





Açıl klorürler karboksilik asitlerden kolayca elde edildiğinden bu yöntem, amitlerin sentezi için laboratuvarda en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Açıl klorürler ve amin (veya amonyak) arasındaki tepkime genellikle oda sıcaklığında (veya daha düşük sıcaklıkta) oluşur ve yüksek verimle amit elde edilir.

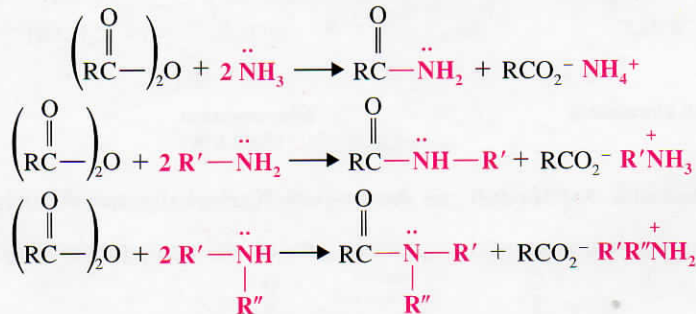
Açıl klorürler üçüncül aminlerle de nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesi verirler. Oluşan açılmonyum iyonu sulu ortamda veya herhangi bir hidroksilik çözeltide kararlı değildir.



Açilpridinyum iyonları muhtemelen piridinli ortamda açıl klorürlerin verdiği tepkimelerde ara ürün olarak bulunurlar.

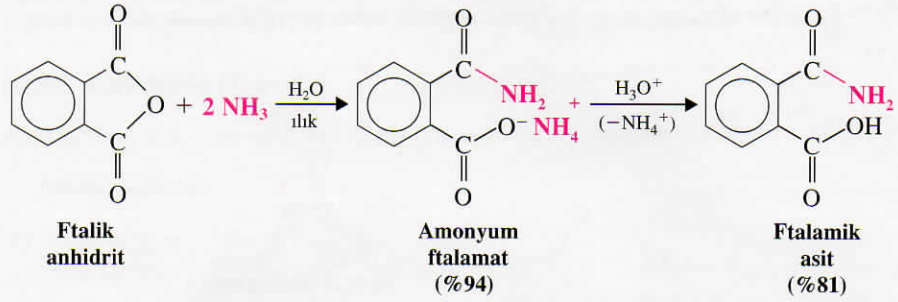
18.8C Karboksilik Anhidritlerden Amitler

Asit anhidritler amonyakla, birincil ve ikincil aminlerle tepkimeye girerek, açıl klorürlerin vermiş olduğu tepkimelere benzer şekilde, amitleri oluştururlar.

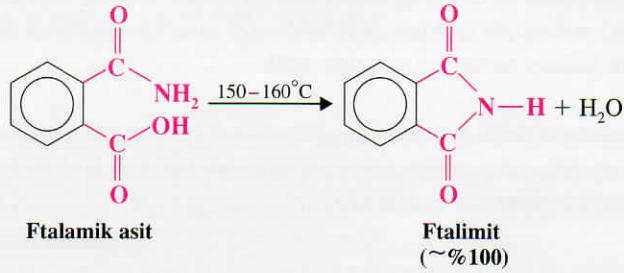


Halkalı anhidritler, amonyak veya aminlerle, halkalı olmayan anhidritlerin verdiği gibi, aynı genel yolla tepkime verirler; tepkime hem bir amit ve hem de bir amonyum

tuzu içeren bir ürün verir. Amonyum tuzunun asitlendirilmesi sonucu oluşan ürün hem bir amit hem de bir asit bileşiğidir.

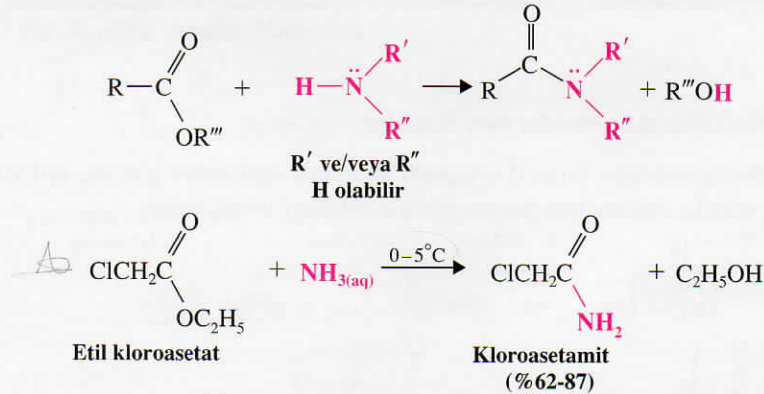


Amit asitin ısıtılması su ayrılmasına yol açar ve bir *imit* oluşur. İmitler $-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-$ bağlantısı içerir.



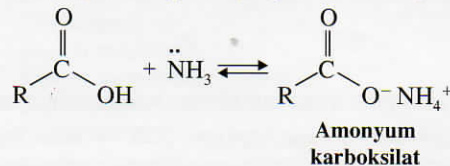
18.8D Esterlerden Amitler

Esterler açıl karbon atomları üzerinden amonyak ile (*amonyaklama* olarak adlandırılır) veya birincil ya da ikincil aminlerle etkileştirildiklerinde nükleofilik katılma-ayrılma tepkimeleri verirler. Bu tepkimeler, açıl klorürlerin ve anhidritlerin tepkimelerine göre daha yavaş gerçekleşir fakat sentetik olarak oldukça yararlıdır.

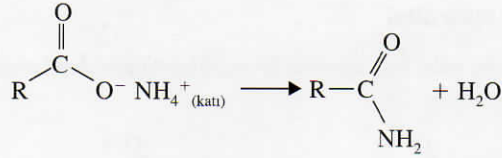


18.8E Karboksilik Asitlerden ve Amonyum Karboksilattan Amitler

Karboksilik asitler sulu amonyakla tepkimeye girerek amonyum tuzları oluştururlar.



Karboksilat iyonunun nükleofilik katılma–ayrılma tepkimelerindeki etkinliğinin az olması nedeniyle sulu çözeltilerde genellikle daha ileri bir tepkime gerçekleşmez. Buna rağmen eğer su buharlaştırılır ve ardından kuru tuz ısıtılırsa su ayrılması sonucu bir amit oluşur.

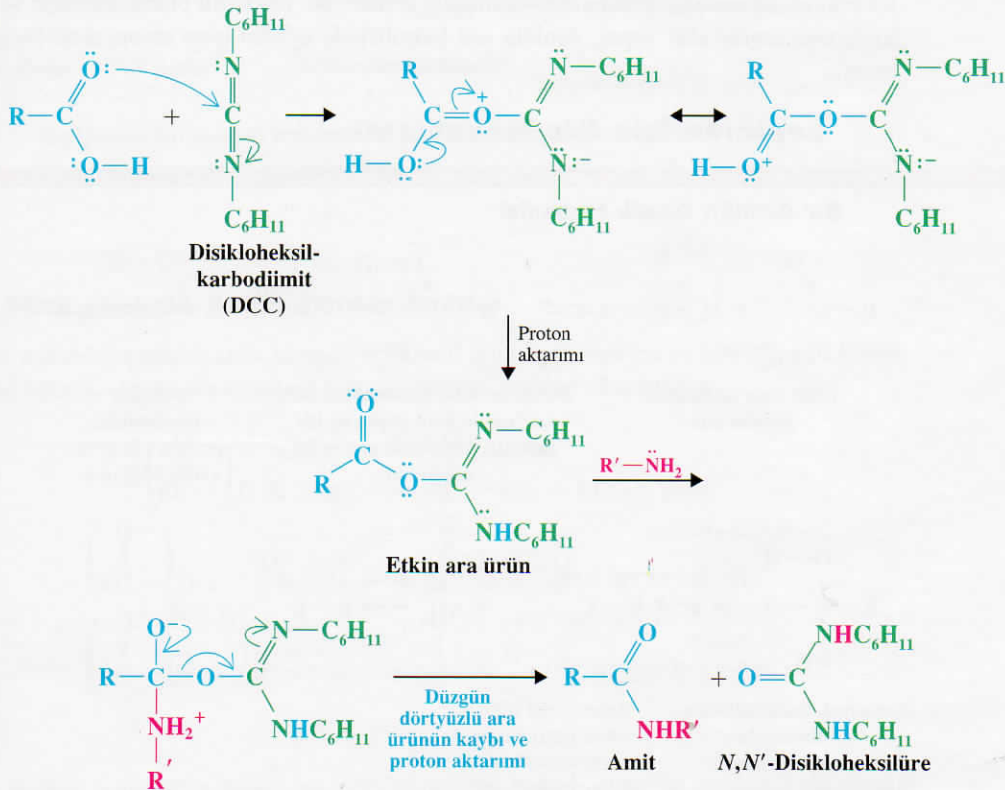


Bu yöntem amit elde edilmesinde iyi bir yöntem değildir. Daha iyi bir yöntem, asidin açıl klorüre dönüştürülmesi ve daha sonra açıl klorürün amonyak veya aminle etkileştirilmesidir (Kısım 18.8B).

Amitler biyokimyada oldukça önemlidirler. Ayrı ayrı amino asitlerin birbiriyle birleşmesi sonucu aralarında başlıca amit bağı olan proteinler oluşur. Amit sentezleri için yeni ılımlı yöntemler bulmak amacıyla çokça yeni araştırma yapılmaktadır. Çok yararlı reaktiflerden biri disikloheksilkarbodiimittir (DCC), $\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$. Disikloheksilkarbodiimit, bir asidin karboksil grubuyla tepkimeye girerek ve nükleofilik katılma–ayrılmayı etkinleştirerek, amit oluşumunu destekler.

Tepkime için Bir Mekanizma

DCC-Destekli Amit Sentezi

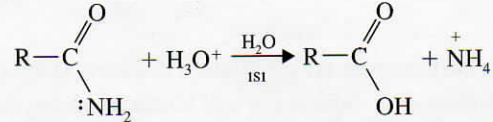


Bu sentezde ara ürünün izole edilmesine gerek yoktur ve her iki basamak oda sıcaklığında gerçekleşir. Amitler oldukça yüksek verimle oluşur. Bölüm 24'te disikloheksil karbodiimidin otomatik peptit sentezlerinde nasıl kullanıldığını göreceğiz.

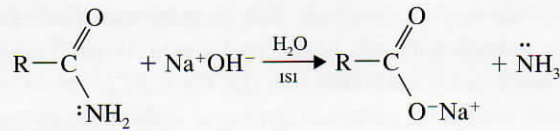
18.8F Amitlerin Hidrolizi

Amitler sulu asit veya sulu baz içerisinde ısıtıldığında hidroliz olurlar.

Asidik Hidroliz



Bazık Hidroliz

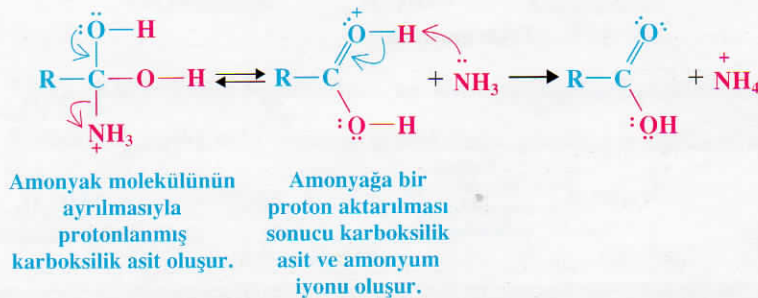
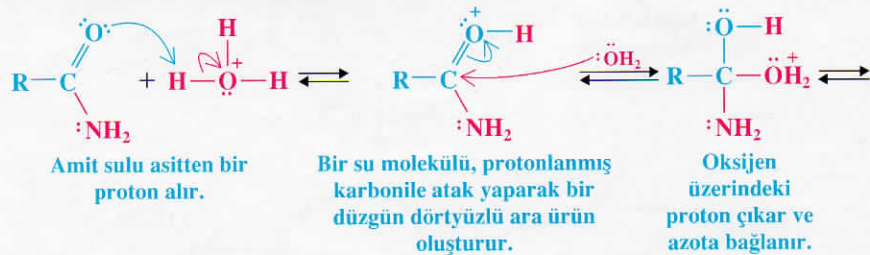


N-Süstitüe amitler ve *N,N*-disüstitüe amitler de sulu asit veya baz çözeltileriyle hidrolizlenirler. Amit hidrolizleri, her iki yöntemde de, ona karşılık gelen ester hidrolizlerinden daha yavaştır. Bu yüzden, amit hidrolizleri genellikle daha fazla zorlayıcı deney şartları gerektirir.

Amitlerin asidik hidroliz tepkimelerinin mekanizmaları, Altbölüm 18.7A'da verilen esterlerin asidik hidrolizlerinin mekanizmasına benzer. Su, nükleofil olarak davranır ve protonlanmış amide atak yapar. Amidin asit hidrolizinde ayrılan grup amonyaktır (veya bir amin).

Tepkime için Bir Mekanizma

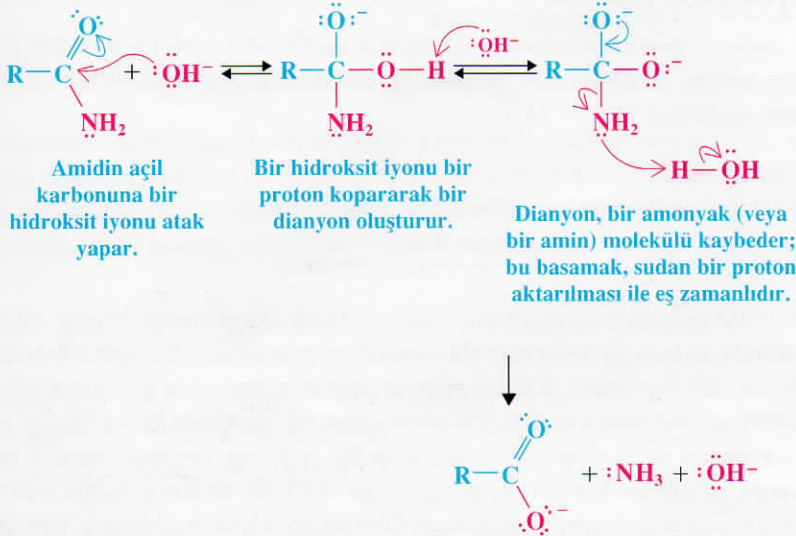
Bir Amidin Asidik Hidrolizi



Amitlerin bazik hidrolizlerinde, hidroksit iyonunun hem nükleofil ve hem de baz olarak davrandıkları yönünde kanıtlar vardır.

Tepkime için Bir Mekanizma

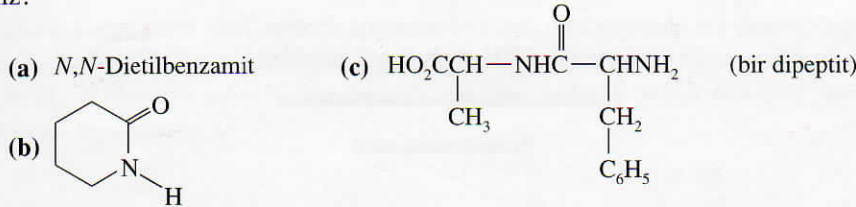
Bir Amidin Bazik Hidrolizi



Amitlerin enzimlerle hidroliz olmaları proteinlerin parçalanmasının merkezini oluşturur. Kimotripsin enzimiyle olan protein hidrolizinin mekanizması Altbölüm 24.11'de gösterilmiştir.

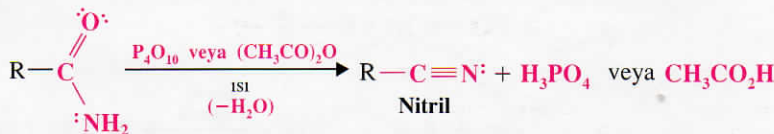
Aşağıdaki her bir amidin asidik ve bazik hidrolizleri sonucu hangi ürünleri elde edersiniz?

Problem 18.14



18.8G Amitlerin Dehidrasyonlarıyla Nitriller

Amitler, P_4O_{10} (fosfor pentaoksit olarak adlandırılan ve P_2O_5 olarak yazılan bir bileşik) veya kaynayan asidik anhidritle tepkimeye girerek nitrilleri oluştururlar.



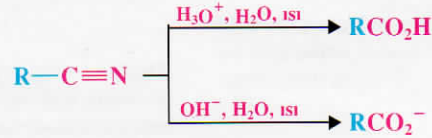
Bu yöntem, alkil halojenürlerle siyanür iyonu arasındaki nükleofilik yer değiştirme tepkimesiyle gerçekleştirilemeyen nitrillerin sentezinde yararlı bir yöntemdir.

- Problem 18.15** ➤ (a) $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{H}$ 'den $(\text{CH}_3)_3\text{CCN}$ sentezinin bütün basamaklarını gösteriniz.
 (b) Aşağıdaki yöntemle $(\text{CH}_3)_3\text{CCN}$ bileşiğini sentezlemek istediğinizde hangi ürünleri elde edersiniz?



18.8H Nitrillerin Hidrolizi

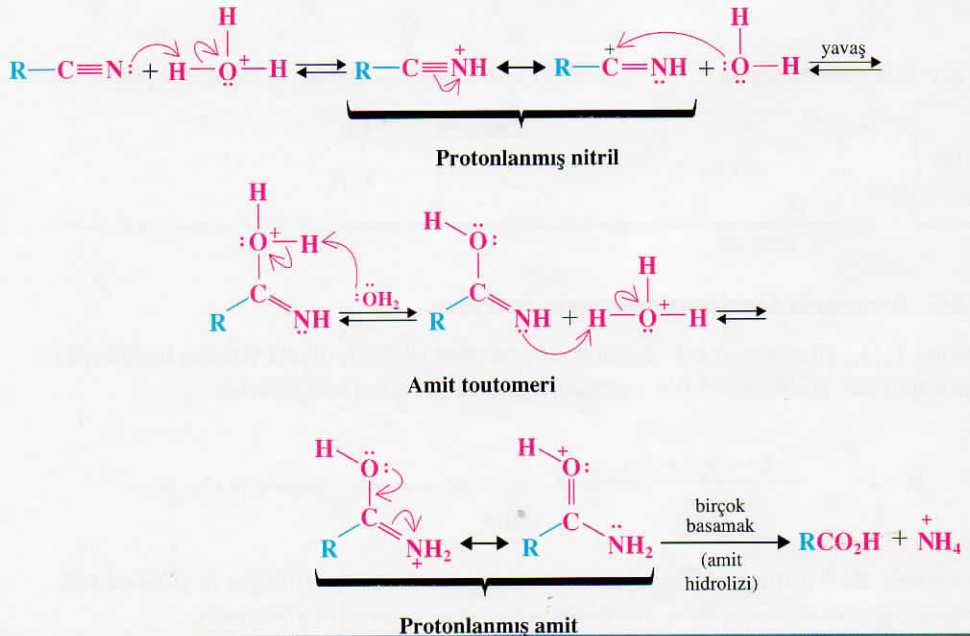
Nitriller karbonil grubu içermemelerine rağmen karboksilik asitlerin türevleri gibi düşünülmür; çünkü, nitrillerin tam hidrolizi bir karboksilik asit veya bir karboksilat anyonu verir (Altbölüm 16.9 ve 18.3).



Bu hidroliz mekanizması amitlerin asidik ve bazik hidrolizlerine benzer. Nitrillerin **asidik hidrolizlerinin** ilk basamağında azot atomu protonlanır. Bu protonlanma (ikinci basamakta) nitril grubunu polarize eder ve karbon atomuna su gibi zayıf bir nükleofilin saldırısını kolaylaştırır. Oksijen atomundan bir protonun kaybedilmesi sonucu amidin tautomerik şekli oluşur. Azot atomuna bir protonun katılması sonucu **protonlanmış amit** oluşur, ve bundan sonra Altbölüm 18.8F'de amitlerin asidik hidrolizleri için verilen basamakların aynısı gerçekleşir. (Derişik H_2SO_4 kullanıldığında tepkime protonlanmış amit basamağında durur ve bu yöntem nitrillerden amitlerin eldesi için önemli bir yöntemdir.)

Tepkime için Bir Mekanizma

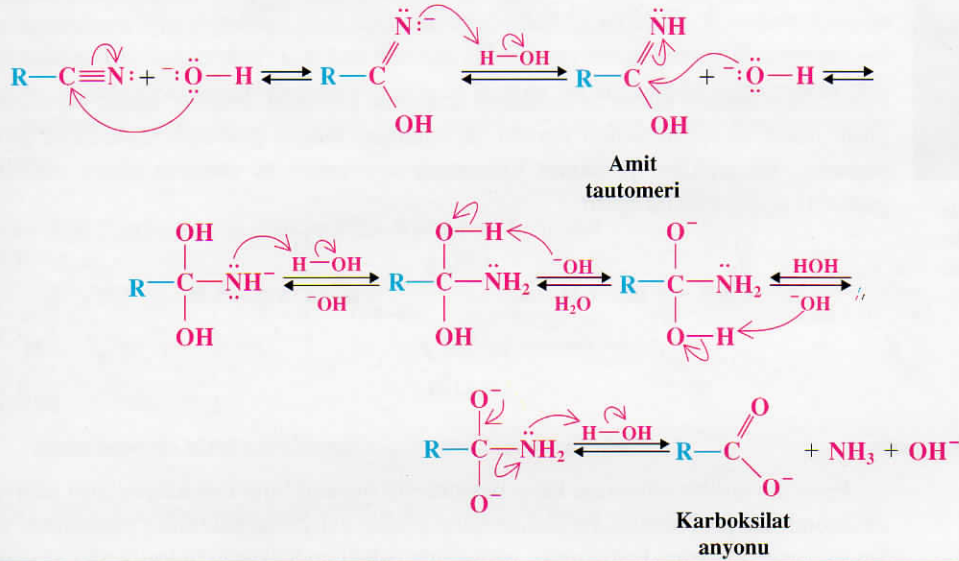
Bir Nitrilin Asidik Hidrolizi



Bazik hidrolizde, bir hidroksit iyonu nitrilin karbon atomuna atak yapar ve ardından olan protonlanma amit tautomerinin oluşumuna yol açar. Hidroksit iyonunun daha ileri atağı sonucu amitlerin bazik hidrolizinde olduğu gibi hidroliz gerçekleşir (Altbölüm 18.8 F). (Amitler, uygun şartlar altında yapılan nitrillerin hidrolizinde izole edilebilirler.)

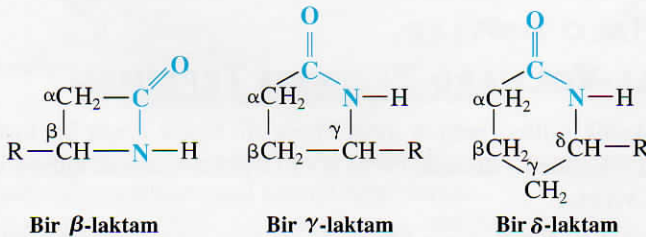
Tepkime için Bir Mekanizma

Bir Nitrilin Bazik Hidrolizi



18.8I Laktamlar

Halkalı amitler **laktamlar** olarak adlandırılırlar. Laktam halkasının büyüklüğü Yunan harfleri kullanılarak, lakton adlandırılmasındakine (Bölüm 18.7C) benzer şekilde belirtilir.



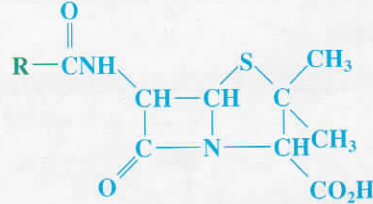
γ -Laktamlar ve δ -laktamlar, γ ve δ -amino asitlerden kendiliğinden oluşurlar. β -Laktamlar oldukça etkindirler, 4 üyeli halkaları gergindir ve nükleofilik reaktiflerin varlığında kolayca açılır.

Pinisilinler



Endüstriyel ölçekte bir antibiyotik üretiminde kullanılan bir reaktör.

Penisilin antibiyotikleri (bkz. aşağıdaki yapı) bir β -laktam halkası içerirler.



Penisilin G

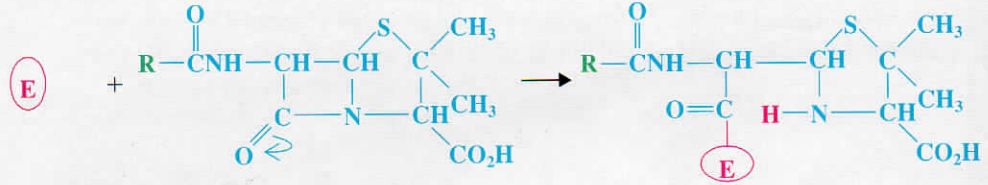


Ampisilin



Penisilin V

Penisilinler bakteri hücre duvarlarının sentezine karışarak etkirler. Bunu, biyosentetik yolla hücre duvarını yapan önemli bir enzimin amino grubuyla tepkimeye girerek yaparlar. Bu tepkime β -laktam halkasının açılmasını ve enzimin (onun etkinliğini gideren) açılmasını içerir.

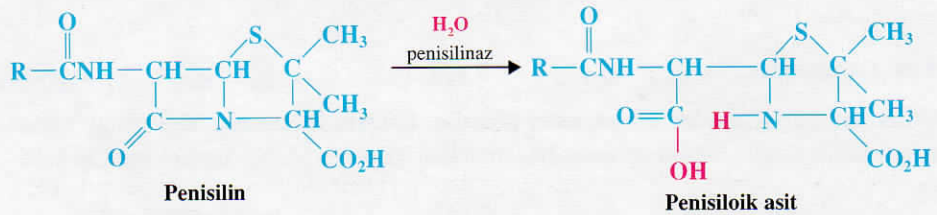


Etkin enzim

Penisilin

Etkin olmayan enzim

Penisilin antibiyotiklerine karşı bakterilerin dayanıklılığı enfeksiyonların tedavisinde önemli bir problemdir. Penisiline karşı direnç geliştiren bakteriler penisilinaz denilen bir enzim üretirler. Penisilinaz, penisilinin β -laktam halkasını hidroliz eder ve sonuçta penisiloik asit oluşur, böylece penisiloik asit açılma reaktifi olarak davranamadığından yukarıda gösterilen mekanizmayla olan bakteri hücre duvarı sentezini önleyemez.

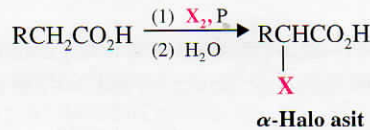


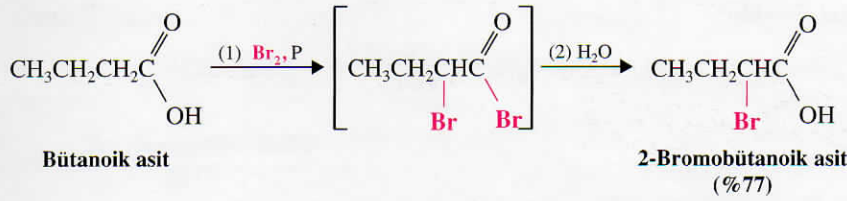
18.9 α -HALO ASİTLER:

HELL-VOLHARD-ZELINSKI TEPKİMESİ

Alifatik karboksilik asitler, bromür veya klorür ile fosfor (veya bir fosfor halojenür) varlığında Hell – Volhard – Zelinski (veya HVZ) tepkimesi olarak bilinen bir tepkimeyle α -halo asitleri verirler.

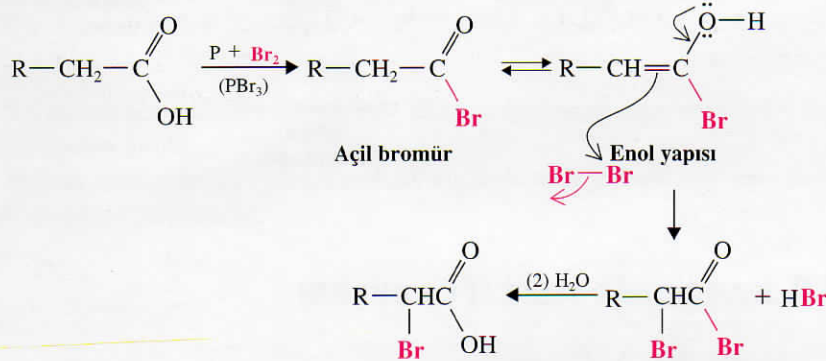
Genel Tepkime



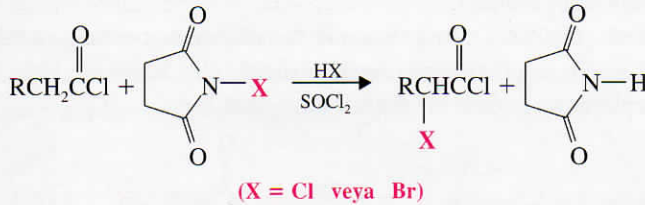


Halojenlenme özellikle α karbonunda olur. Eğer tepkimede bir eşdeğer molen fazla brom veya klor kullanılırsa oluşan ürünler α, α -dihalo asitler veya α, α, α -trihalo asitlerdir.

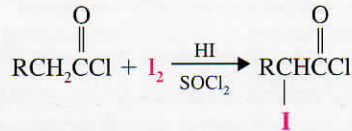
Hell – Volhard – Zelinski tepkimeleri daha ayrıntılı olarak aşağıda verilmiştir. Tepkimede anahtar basamak bir açıl halojenürden bir enolün oluşumunu içerir. (Karboksilik asitlerde enoller kendiliğinden oluşmaz.) Enol oluşumu bu özel halojenlenmenin α konumunda oluşundan sorumludur.



α -Halojenleme için daha uygun bir yöntem D. N. Harpp (McGill Üniversitesi) tarafından geliştirilmiştir. Karboksilik asitlerin SOCl_2 ile tepkimesi sonucu kolayca oluşan açıl klorürlerin uygun N -halosüksinimit ve eser miktarda HX ile etkileştirilmesi α -kloro ve α -bromo açıl klorürleri verir.

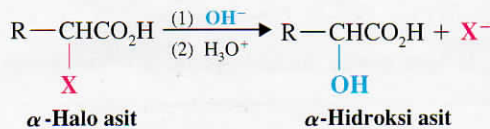


α -İyodo açıl klorürler benzer tepkimelerde moleküler iyodun kullanılmasıyla elde edilebilirler.

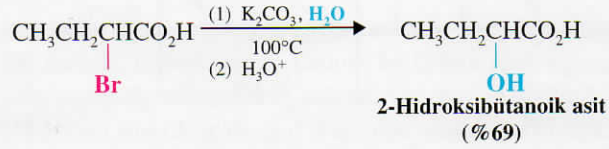
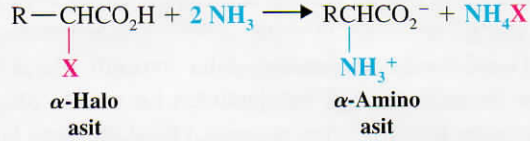


α -Halo asitler, değişik nükleofillerle tepkime verme yatkınlıkları oldukça fazla olduğundan önemli sentetik ara ürünlerdir.

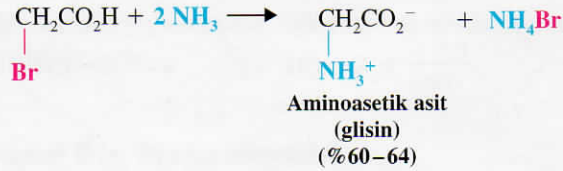
α -Hidroksi Asitlere Dönüşüm



Özel Örnekler

 α -Amino Asitlere Dönüşüm

Özel Örnekler

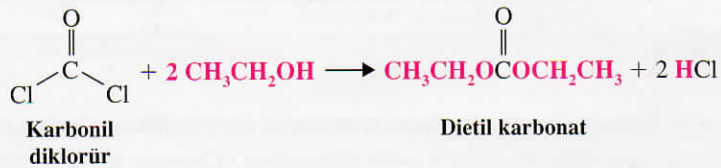


18.10 KARBONİK ASİT TÜREVLERİ

Bölüm 3'ün açılışında tartışılan karbonik anhidraz adlı bir enzim, su ve karbon dioksiti karbonik asite çevirir.

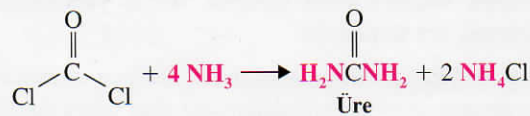
Karbonik asit $\left(\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{C}-\text{OH} \end{smallmatrix}\right)$ kararsız bir bileşiktir ve hemen bozunur (karbon dioksit ve su oluşur), bundan dolayı da izole edilemez. Bununla beraber, karbonik asitten türetilen (kağıt üzerinde, laboratuvarında değil) birçok açıl klorür, ester ve amit önemli uygulamaları olan kararlı bileşiklerdir.

Karbonil diklorür (ClCOCl), fosgen olarak da adlandırılan oldukça zehirli bir bileşiktir ve karbonik asidin diaçil klorürü olarak düşünülebilir. Karbonil diklorür iki eşdeğer mol alkolle tepkimeye girerek bir **dialkil karbonat** verir.



Genellikle, tepkime ortamına üçüncül bir amin ilave edilerek meydana gelen hidrojen klorür nötürleştirilir.

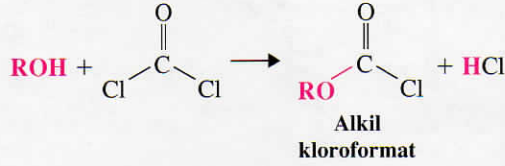
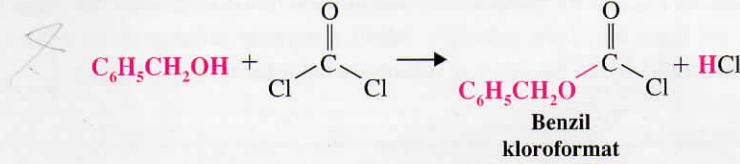
Karbonil diklorür amonyakla tepkimeye girerek **üre**yi verir (Alt bölüm 1.2A).



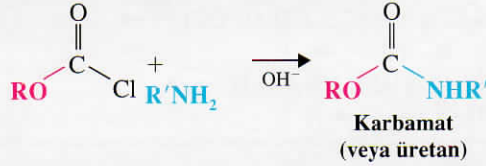
Üre bir çok memelide azot içeren maddelerin metabolizmasının en son ürünüdür ve idrarla birlikte dışarı atılır.

18.10A Alkil Kloroformatlar ve Karbamatlar (Üretanlar)

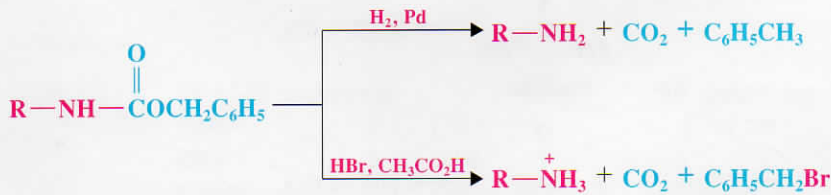
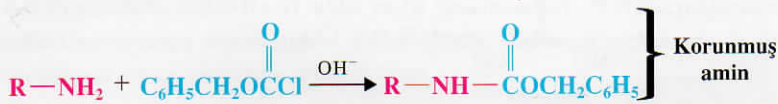
Karbonil diklorürün bir eşdeğer mol alkolle etkileştirilmesi sonucu bir alkil kloroformat meydana gelir.

**Özel Örnek**

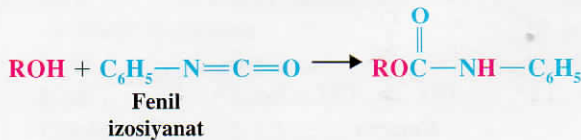
Alkil kloroformat amonyakla veya aminlerle tepkimeye girdiğinde *karbamatlar* veya *üretanlar* denilen bileşikler oluşur.



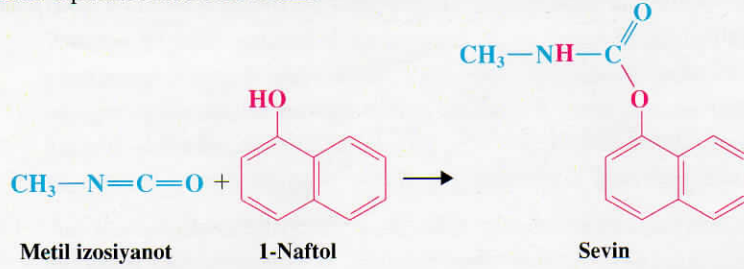
Benzil kloroformat, bir amino grubunu korumak için kullanılır ve benziloksikarbonil grubu olarak adlandırılır. Altbölüm 24.7'de peptit ve proteinlerin sentezinde bu koruma gruplarının nasıl kullanıldığını göreceğiz. Benziloksikarbonil grubunun olumlu bir yanı ılımlı şartlarda kolayca uzaklaştırılabilmesidir. Benziloksikarbonil türevlerinin hidrojen ve bir katalizör ile veya asetik asit içerisinde soğuk HBr ile etkileştirilmesi sonucu bu koruma grubu uzaklaştırılır.



Karbamatlar ayrıca, alkollerin izosiyanatlar, $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, ile tepkimesiyle de sentezlenebilirler. (Karbamatlar çok güzel kristal katı yapıdadırlar ve alkollerin tanınmasında yararlı türevlerdir.) Tepkime, açıl karbonuna nükleofilik katılmanın bir örneğidir.



Sevin olarak adlandırılan haşarat ilacı bir karbamattır. Bu bileşik 1-naftolün metil izosiyanatla tepkimesinde elde edilir.



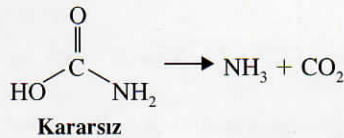
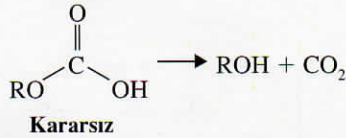
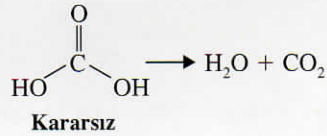
1984'te Hindistan'da Bhopal'da metil izosiyanat üreten fabrikadan olan bir sızıntının yol açtığı trajik bir kaza meydana gelmiştir. Metil izosiyanat oldukça fazla zehirli bir gazdır ve 1800'den fazla insan bu fabrika yakınında hayatlarını kaybetmiştir.

Problem 18.6

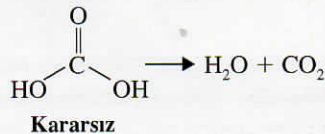
➤ Aşağıdaki tepkimelerde oluşan ürünlerin yapılarını yazınız.

- (a) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH} + \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{C}=\text{O} \longrightarrow$
 (b) $\text{ClCOCl} + \text{aşırı } \text{CH}_3\text{NH}_2 \longrightarrow$
 (c) Glisin ($\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}_2^-$) + $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCOCl} \xrightarrow{\text{OH}^-}$
 (d) (c)'nin ürünü + H_2 , Pd $\longrightarrow$
 (e) (c)'nin ürünü + soğuk HBr, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \longrightarrow$
 (f) Üre + OH^- , H_2O , ısı $\longrightarrow$

Alkil kloroformatlar (ROCOCl), dialkil karbonatlar (ROCOOR) ve karbamatlar (ROCONH_2 , ROCONHR v.b.) kararlı bileşikler olmasına rağmen kloroformik asit (HO-COCl), alkil hidrojen karbonatlar (ROCOOH) ve karbamik asit (HOCONH_2) kararlı değildir. En son belirtilen bileşikler kendiliklerinden bozularak karbon dioksit açığa çıkarırlar.



Bu kararsızlık bu maddelere özgü bir özelliktir ve aynı fonksiyonel gruba sahip karbomatik asitler de aynı özelliği gösterirler.



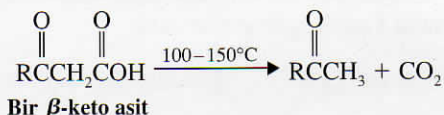
18.11 KARBOKSİLİK ASİTLERİN DEKARBOKSİLASYONU

Karboksilik asitlerin CO_2 kaybettiği tepkimelere *dekarboksilasyon tepkimeleri* denir.



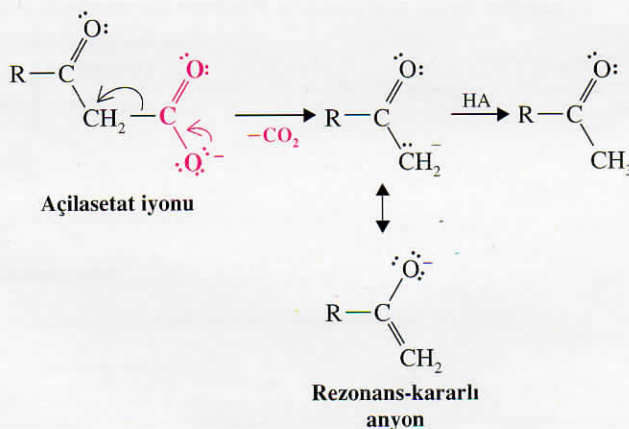
Karbon dioksitin beklenmeyen kararlılığı birçok asidin dekarboksilasyonunun eksotermik olduğunu gösterir, buna rağmen uygulamada bu tepkimenin ilerleyişi her zaman kolay değildir. Çünkü tepkime oldukça yavaştır. Dekarboksilasyonun yeterince hızlı ve sentetik bakımdan kullanışlı olması için moleküllerde özel grupların bulunması gerekir.

Karboksilik asit grubundan bir karbon uzakta bir karbonil grubuna sahip asitlere **β -keto asitler** denir. β -Keto asitlerin $100\text{--}150^\circ\text{C}$ 'a ısıtılmasıyla hızlı bir şekilde dekarboksilasyon gerçekleşir. (Bazı β -keto asitler oda sıcaklığında bile yavaşça dekarboksile olurlar.)



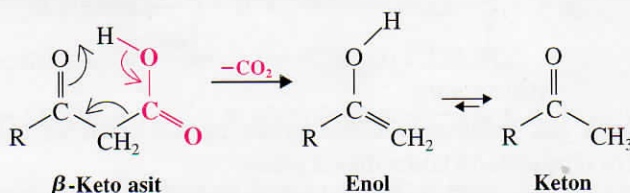
Bu dekarboksilasyon tepkimesinin kolay olmasının iki sebebi vardır:

1. Karboksilat anyonu karbon dioksit kaybettiğinde rezonans kararlı bir enolat anyonu oluşur.



Burada oluşan anyon, normal karboksilik asit anyonunun dekarboksilasyonundan oluşması beklenen RCH_2^- anyonundan çok daha kararlıdır.

2. Asit kendiliğinden dekarboksilasyona uğradığında, dekarboksilasyon, altı halkalı bir geçiş hali üzerinden gerçekleşir.



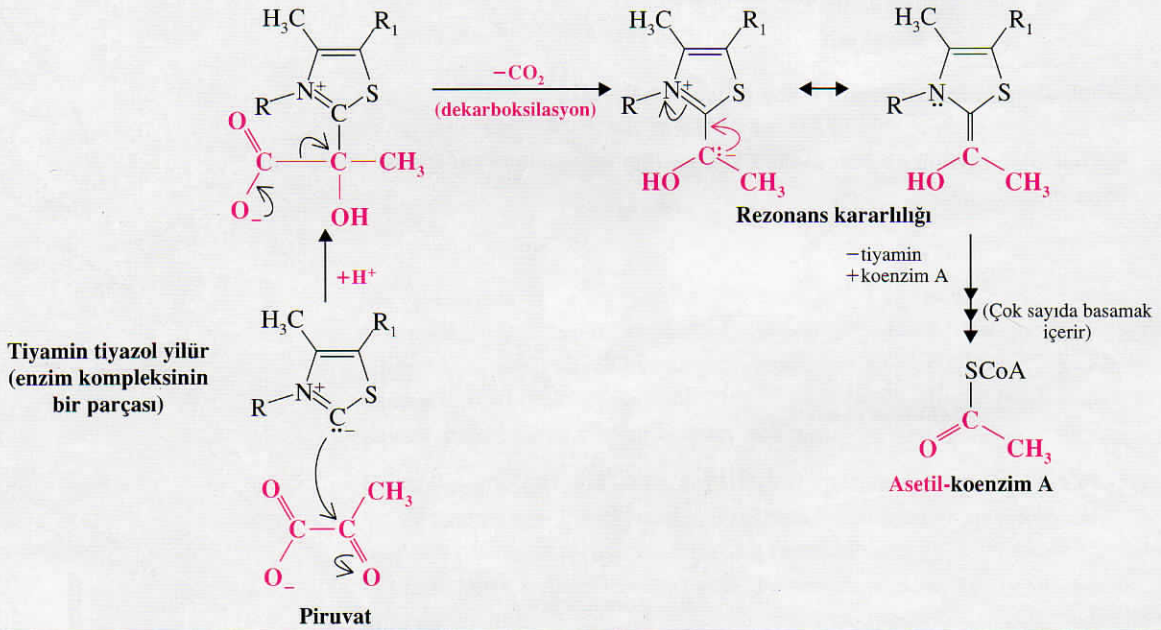
Bu tepkime doğrudan bir enol verir ve bir anyonik ara ürün oluşmaz. Enol daha sonra bir metil ketona tautomerleşir.

Tiyamin

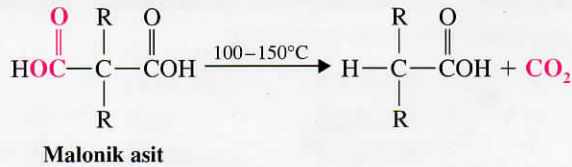


Kepekli ekmekler tiyaminin (vitamin B1) besinsel kaynağıdır.

Tiyamin vitamini; piruvatın, asetil-koenzim A'ya metabolik dekarboksilasyonunda bir koenzim olarak kullanılır. Piruvat dehidrojenaz tarafından katalizlenen bu dönüşüm, glikoliz ve sitrik asit çevrimi arasındaki çevrimde temel bağlantıdır. Bu süreçte tiyamin bağlı enzimin tiyazol halkası (bir yilür yapısında, bkz. Albölüm 16.10) tarafından piruvat üzerine yapılan nükleofilik atak düzgün dörtüzlü bir ara ürünün oluşumuna yol açar. CO₂ ayrılması sonucu oluşan karbanyon, tiyazol halkasınca rezonansla kararlı kılınır. Bir sonraki tepkime piruvattan kalan iki karbonu asetil-koenzim A'ya aktarır ve bir başka tepkime çevrimi için tiyamin koenzimini bırakır. Bu tepkimedeki tiyaminin temel rolü karbanyon ara ürününü kararlı hale getirmektir.



Malonik asitler de aynı sebeplerden dolayı kolay bir şekilde dekarboksile olurlar.

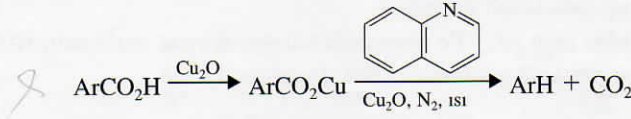


Malonik asitlerin çok kolay dekarboksilasyona uğradıklarına ve halkalı anhidritler (Albölüm 18.6) oluşturmadıklarına dikkat ediniz.

Bölüm 19'da β-keto asitlerin ve malonik asitlerin dekarboksilasyon tepkimelerinin sentetik bakımdan nasıl yararlı olduklarını göreceğiz.

Aromatik karboksilik asitler, bakır(I) tuzuna dönüştürülür ve soy atmosfer altında

kinolin ile bakır(I) oksit varlığında ısıtılırlarsa dekarboksile olabilirler.



18.11A Karboksil Radikallerinin Dekarboksilasyonu

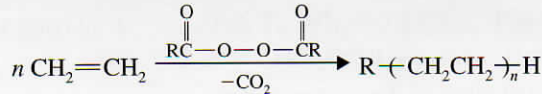
Basit alifatik asitlerin karboksilat iyonları (RCO_2^-) kolayca dekarboksile olamamalarına rağmen karboksil radikalleri ($\text{RCO}_2^\cdot$) dekarboksile olurlar. Bunlar karbondioksit kaybederek ve alkil radikalleri oluşturarak dekarboksilasyona uğrarlar:



Dekarboksilasyon tepkimelerini kullanarak aşağıdaki maddelerin herbirini uygun başlangıç maddelerinden sentezleyiniz. **Problem 18.17**

- (a) 2-Heksanon (c) Sikloheksanon
(b) 2-Metilbütanoik asit (d) Pentanoik asit

Diaçil peroksitler $\left(\text{RC}(=\text{O})-\text{O}-\text{O}-\text{CR}(=\text{O}) \right)$ ısıtıldıklarında hemen bozunurlar (a) Bu kararsızlığın nedeni nedir? (b) Diaçil peroksitin bozunmasıyla CO_2 oluşur. Bu dekarboksilasyon nasıl olmuştur? (c) Diaçil peroksitler radikal tepkimelerinde başlatıcı olarak kullanılırlar. Örneğin alkenlerin polimerleşmesinde: **Problem 18.18**



Tepkimenin basamaklarını gösteriniz.

18.12 AÇIL BİLEŞİKLERİ İÇİN KİMYASAL DENEMELER

Karboksilik asitler zayıf asitlerdir ve asitlikleri onları tanımamıza yardımcı olur. Suda çözünen karboksilik asitlerin sulu çözeltileri mavi turnusol kâğıdıyla asit testini verir. Suda çözünmeyen karboksilik asitler sulu sodyum hidroksit ve sulu sodyum bikarbonat (Altbölüm 18.2C'ye bakınız) içerisinde çözünürler. Sulu sodyum bikarbonat reaktifi karboksilik asitleri fenollerin birçoğundan ayırt etmemize yardımcı olur. Di- ve trinitrofenoller hariç, fenoller sulu sodyum bikarbonat içerisinde çözünmezler, karboksilik asitler sulu sodyum bikarbonat içerisinde çözüldüklerinde karbon dioksit açığa çıkarılır.

Açıl klorürler su içerisinde hidroliz olurlar ve oluşan klorür iyonları sulu gümüş nitratla etkileştirildiğinde çöker. Asit anhidritler sulu sodyum hidroksit içerisinde kısa bir süre ısıtıldıkları zaman çözünürler.

Esterler ve amitler sodyum hidroksit ile geri soğutucu altında kaynatıldıklarında yavaşça hidroliz olurlar. Bir ester, karboksilat anyonu ve alkol; bir amit, karboksilat anyonu ve bir amin veya amonyak oluşturur. Hidroliz ürünleri olan asit ve alkol veya amin, izole edilip tanımlanabilir. Sübstitüe olmamış amitlerin baz destekli hidrolizlerinde amon-

yak meydana geldiğinden, bu amonyak, tepkime karışımı üzerindeki buhara kırmızı turnusol kâğıdı tutulduğunda tespit edilebilir.

Amitler aminlerden sulu HCl ile ayırt edilebilirler. Birçok amin sulu HCl içerisinde çözünür; oysa birçok amit çözünmez (bkz. Problem 13.38).

Karboksilik Asitler ve Türevlerinin Tepkimelerinin Özeti

Karboksilik asitlerin ve türevlerinin tepkimeleri bu kısımda özetlenmiştir. Bu özetteki tepkimelerin bir çoğu (tamamı değil) açıl transfer tepkimeleridir (bu tepkimeler Altbölüm 18.5 ve daha sonrasında gösterilmiştir). Bu özeti kullanarak Altbölüm 18.4'ü tekrar etmiş olacaksınız. Bu da açıl transferlerinin genel nükleofilik katılma-ayrılma mekanizmalarını göstermektedir. Öğretme bakımından özel açıl transferi tepkimelerini bu genel mekanizmadan sonra vererek bu mekanizmayla ilişkilendirmek daha uygun olur. Birçok durumda tepkime proton aktarımı basamaklarını içerir; bunun nedeni, ayrılan grubu daha kolay ayrılan bir grup haline getirmek veya tepkimenin herhangi bir anında protonun kuvvetli bir baza aktarılmasını sağlamaktır. Açıl transfer tepkimelerinde esas olan nükleofilik katılma-ayrılma basamağı kolayca ayırt edilebilir.

Karboksilik Asitlerin Tepkimeleri

1. Asitler olarak (Altbölüm 3.10 ve 18.2C'de tartışılmıştır).



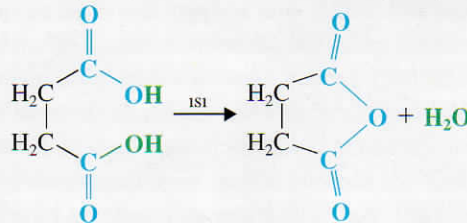
2. İndirgenme (Altbölüm 12.3'te tartışılmıştır).



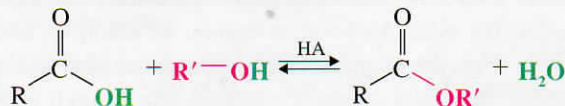
3. Açıl klorüre dönüşüm (Altbölüm 18.5'de tartışılmıştır).



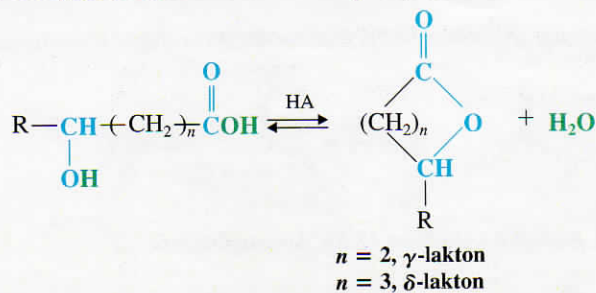
4. Asit anhidritlere dönüşüm (Altbölüm 18.6'da tartışılmıştır).



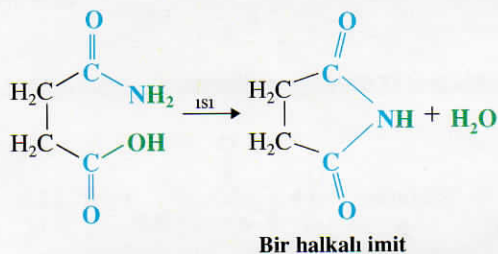
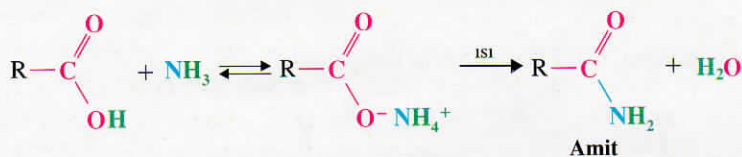
5. Esterlere dönüşüm (Altbölüm 18.7'de tartışılmıştır).



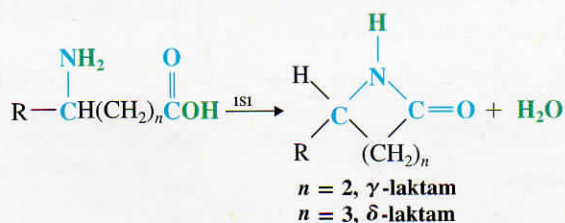
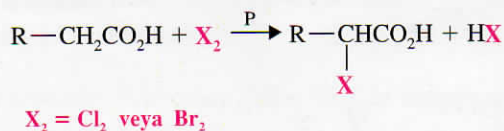
6. Laktonlara dönüşüm (Altbölüm 18.7C'de tartışılmıştır).



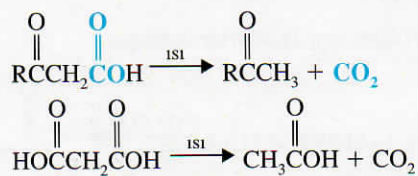
7. Amit ve imitlere dönüşüm (Altbölüm 18.8'de tartışılmıştır).



8. Laktamlara dönüşüm (Altbölüm 18.8I'da tartışılmıştır).

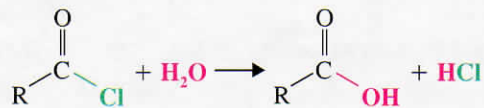
9. α -Halojenlenme (Altbölüm 18.9'da tartışılmıştır).

10. Dekarboksilasyon (Altbölüm 18.11'de tartışılmıştır).

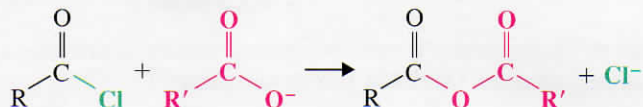


Açıl Klorürlerin Tepkimeleri

1. Asitlere dönüşüm (Altbölüm 18.5B'de tartışılmıştır).



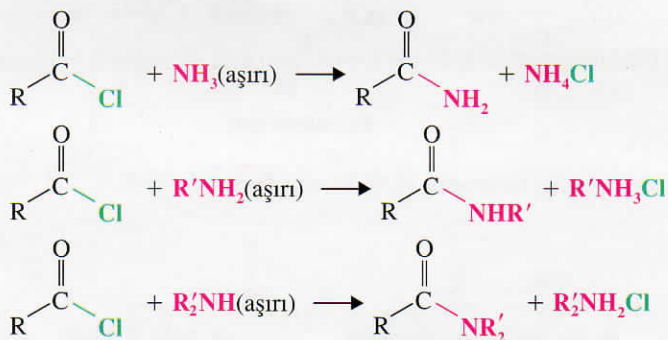
2. Anhidritlere dönüşüm (Altbölüm 18.6A'da tartışılmıştır).



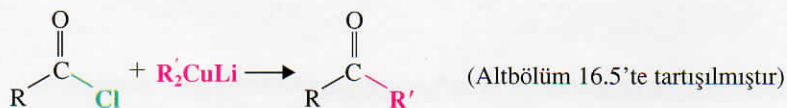
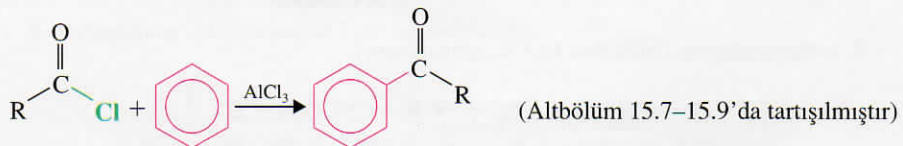
3. Esterlere dönüşüm (Altbölüm 18.7A'da tartışılmıştır).



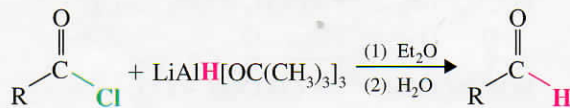
4. Amitlere dönüşüm (Altbölüm 18.8B'de tartışılmıştır).



5. Ketonlara dönüşüm.

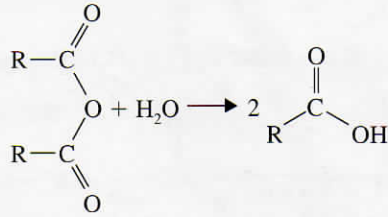


6. Aldehitlere dönüşümü (Altbölüm 16.4'te tartışılmıştır).

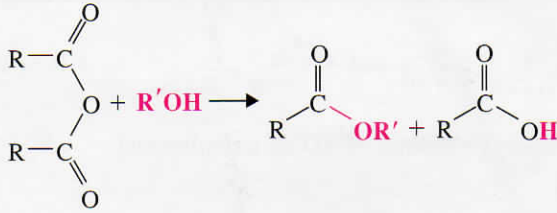


Asit Anhidritlerinin Tepkimeleri

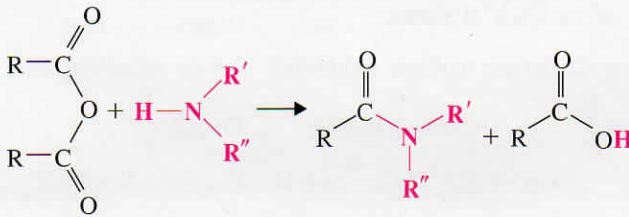
1. Asitlere dönüşümü (Altbölüm 18.6B'ye bkz.).



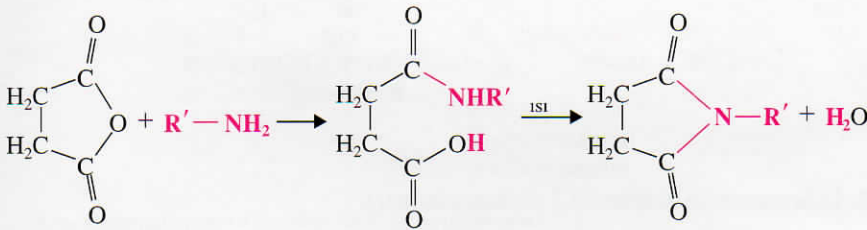
2. Esterlere dönüşüm (Altbölüm 18.6B ve 18.7A'da tartışılmıştır).



3. Amitlere ve imitlere dönüşüm (Altbölüm 18.8C'de tartışılmıştır).

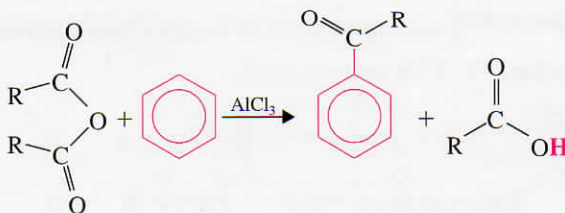


R' ve/veya R'' H olabilir.



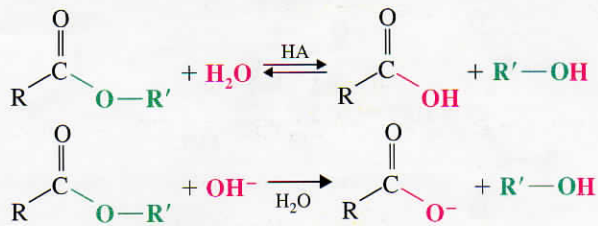
R', H olabilir.

4. Aril ketonlara dönüşüm (Altbölüm 15.7 – 15.9'da tartışılmıştır).

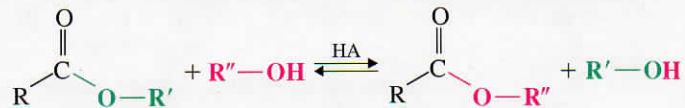


Esterlerin Tepkimeleri

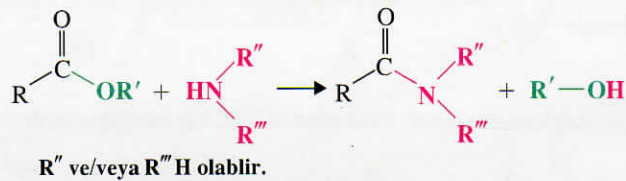
1. Hidroliz (Altbölüm 18.7'de tartışılmıştır).



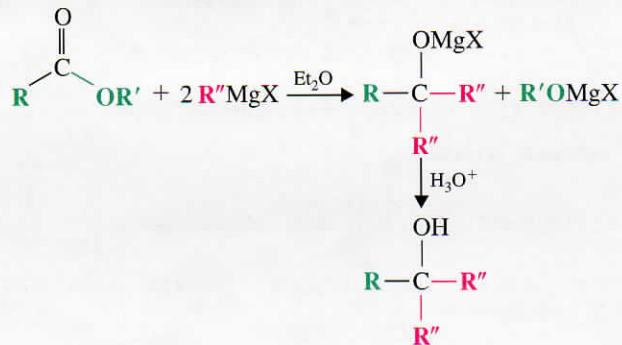
2. Başka esterlere dönüşüm: transesterleşme (Problem 18.11'de tartışılmıştır).



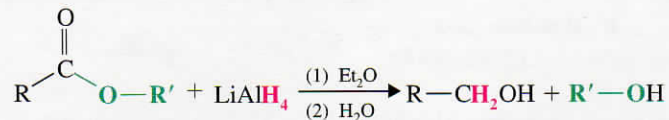
3. Amitlere dönüşüm (Altbölüm 18.8D'de tartışılmıştır).



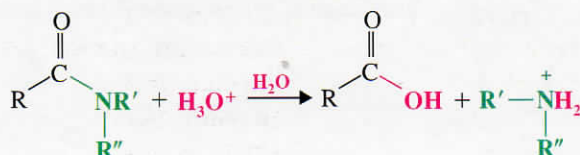
4. Grignard reaktifleriyle tepkime (Altbölüm 12.8'de tartışılmıştır).

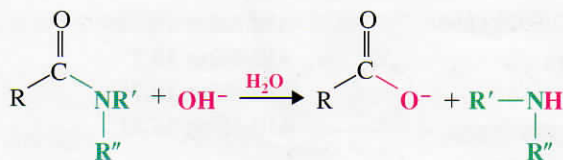


5. İndirgenme (Altbölüm 12.3 de tartışılmıştır).

**Amitlerin Tepkimeleri**

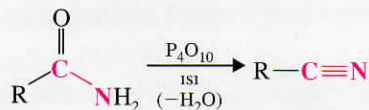
1. Hidroliz (Altbölüm 18.8F'de tartışılmıştır).



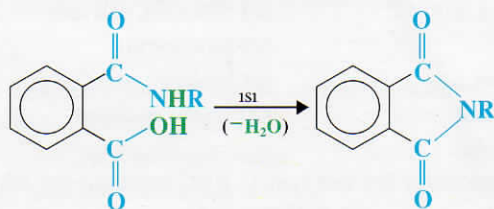


R, R', ve/veya R'' H olabilir.

2. Nitrillere dönüşüm: Dehidrasyon (Altbölüm 18.8G'de tartışılmıştır).

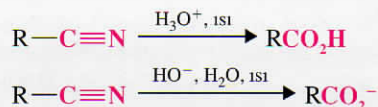


3. İmitlere dönüşüm (Altbölüm 18.8C'de tartışılmıştır).

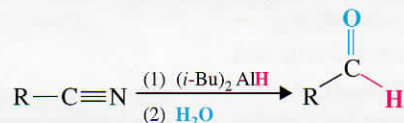


Nitrillerin Tepkimeleri

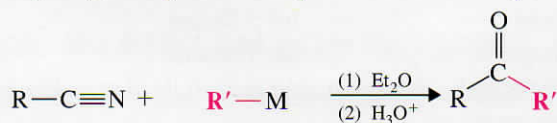
1. Karboksilik asit veya karboksilat anyonuna hidroliz (Altbölüm 18.8H).



2. (i-Bu)₂AlH (DIBAL-H, Altbölüm 16.4) ile bir aldehite indirgenme.



3. Grignard veya organolityum reaktifiyle bir ketona dönüşüm (Altbölüm 16.5D).



M = MgBr veya Li

Anahtar Terimler ve Kavramlar

Açıl Bileşikleri

Karboksilik asit türevleri

Siyanohidrinler

Açıl transfer tepkimesi

Dekarboksilasyon

Nükleofilik katılma-ayırılma

Altbölüm 18.1

Altbölüm 18.2

Altbölümler 16.9 ve 18.3

Altbölüm 18.4

Altbölüm 18.11

Altbölüm 18.4

Sabunlaşma
Transesterleşme
Laktonlar
Laktamlar

Altbölüm 18.7B
Altbölüm 18.7
Altbölüm 18.7C
Altbölüm 18.8I

EK PROBLEMLER 18.19

Aşağıdaki her bir bileşiğin yapı formülünü yazınız:

- | | |
|----------------------------------|---|
| (a) Heksanoik asit | (l) Dietil adipat |
| (b) Heksanamit | (m) İzobütil propanoat |
| (c) <i>N</i> -Etilheksanamit | (n) 2-Naftoik asit |
| (d) <i>N,N</i> -Dietilheksanamit | (o) Maleik asit |
| (e) 3-Heksandiok asit | (p) 2-Hidroksibütandiok asit (malik asit) |
| (f) 2-Metil-4-heksenoik asit | (q) Fumarik asit |
| (g) Heksandiok asit | (r) Süksinik asit asit |
| (h) Ftalik asit | (s) Süksinimit |
| (i) İzofthalik asit | (t) Malonik asit |
| (j) Tereftalik asit | (u) Dietil malonat |
| (k) Dietil oksalat | |

18.20 Aşağıdaki bileşiklerin her biri için IUPAC veya yaygın adını yazınız:

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| (a) $C_6H_5CO_2H$ | (f) $C_6H_5CO_2C_6H_5$ |
| (b) $C_6H_5COC_6H_5$ | (g) $CH_3CO_2CH(CH_3)_2$ |
| (c) $C_6H_5CONH_2$ | (h) $CH_3CON(CH_3)_2$ |
| (d) $(C_6H_5CO)_2O$ | (i) CH_3CN |
| (e) $C_6H_5CO_2CH_2C_6H_5$ | |

18.21 *p*-Klorotoluenin aşağıdaki her bir bileşiğe nasıl dönüştürülebileceğini gösteriniz:

- | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| (a) <i>p</i> -Klorobenzoik asit | (c) <i>p</i> - $C_6H_4CH(OH)CO_2H$ |
| (b) <i>p</i> -Klorofenilasetik asit | (d) <i>p</i> - $C_6H_4CH=CHCO_2H$ |

18.22 Aşağıdaki sentezleri yapınız.

- (a) Asetik asitten malonik asit
 (b) 1,4-Bütandiolden süksinik asit
 (c) Sikloheksanolden adipik asit

18.23 Aşağıdaki bileşiklerin her birinden pentanoik asitin nasıl sentezlenebileceğini gösteriniz.

- | | |
|----------------------------|--------------|
| (a) 1-Pentanol | (c) 5-Deken |
| (b) 1-Bromobütan (iki yol) | (d) Pentanal |

18.24 Asetil klorürün aşağıdaki maddelerin her biri ile olan tepkimesinde oluşan ana organik ürün nedir?

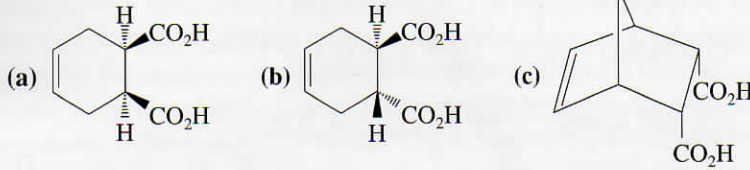
- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| (a) H_2O | (i) CH_3NH_2 (aşırı) |
| (b) CH_3CH_2Li (aşırı) | (j) $C_6H_5NH_2$ (aşırı) |
| (c) $CH_3(CH_2)_2CH_2OH$ ve piridin | (k) $(CH_3)_2NH$ (aşırı) |
| (d) NH_3 (aşırı) | (l) CH_3CH_2OH ve piridin |
| (e) $C_6H_5CH_3$ ve $AlCl_3$ | (m) $CH_3CO_2^-Na^+$ |
| (f) $LiAlH_4[OC(CH_3)_3]_3$ | (n) CH_3CO_2H ve piridin |
| (g) $(CH_3)_2CuLi$ | (o) Fenol ve piridin |
| (h) $NaOH/H_2O$ | (p) NBS, HBr, ve $SOCl_2$ |

18.25 Asetik anhidritin aşağıdaki maddelerin her biriyle olan tepkimesinde oluşan ana organik ürün nedir?

- | | | |
|--------------------|-----------------------|------------------------------|
| (a) NH_3 (fazla) | (c) $CH_3CH_2CH_2OH$ | (e) $CH_3CH_2NH_2$ (aşırı) |
| (b) H_2O | (d) $C_6H_6 + AlCl_3$ | (f) $(CH_3CH_2)_2NH$ (aşırı) |

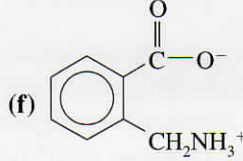
* Yıldızla işaretlenmiş problemler "çözülmesi daha zor olan problemler"dir.

- 18.26** Problem 18.25'teki her bir reaktif süksinik anhidritle tepkimeye girdiğinde oluşan ana organik ürün nedir?
- 18.27** 1-Fenilnaftalinin sentezini, benzen ve süksinik anhidritten başlayarak ve gerekli başka reaktifleri kullanarak gösteriniz.
- 18.28** Aşağıdaki her bir bileşiği *cis*- veya *trans*- $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ 'den (yani, maleik asit veya fumarik asitten) başlayarak ve gerekli başka maddeleri kullanarak sentezleyiniz.

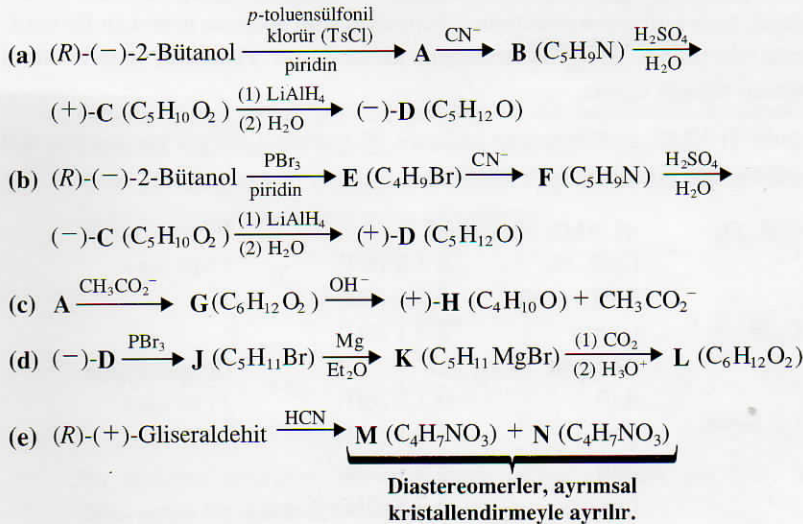


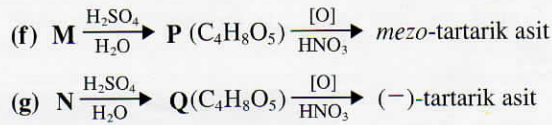
- 18.29** Aşağıdakilerin her biriyle etil propanoatın tepkimesinden hangi ürünler elde edilir?
- (a) H_3O^+ , H_2O (c) 1-Oktanol, HCl (e) LiAlH_4 , sonra H_2O
 (b) OH^- , H_2O (d) CH_3NH_2 (f) Aşırı $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, sonra H_2O
- 18.30** Aşağıdakilerin her biriyle propanamit tepkimeye girdiğinde hangi ürünler elde edilir?
- (a) H_3O^+ , H_2O (b) OH^- , H_2O (c) P_4O_{10} ve ısı
- 18.31** Problem 18.30 (a) ve (b) için ayrıntılı mekanizmaları yazınız.
- 18.32** Aşağıdaki bileşiklerin her birinin ısıtılmasıyla hangi ürünler elde edilir.

- (a) 4-Hidroksibütanoik asit
 (b) 3-Hidroksibütanoik asit
 (c) 2-Hidroksibütanoik asit
 (d) Glutarik asit
 (e) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_3^+)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^-$

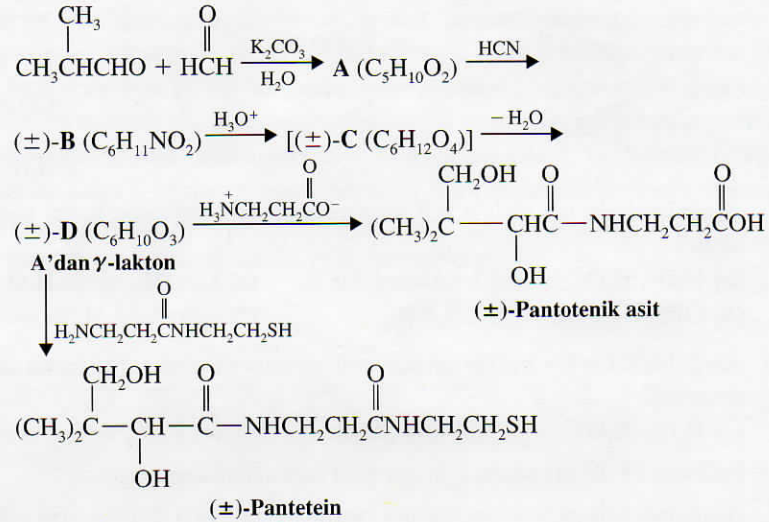


- 18.33** A-Q bileşiklerinin stereokimyasal formüllerini yazınız.





18.34 (a) $(\pm)$ -Pantetein ve $(\pm)$ -pantotenik asit, koenzim A'nın sentezinde önemli ara ürünlerdir ve aşağıdaki yöntemle hazırlanmışlardır. A – D bileşiklerinin yapılarını yazınız.

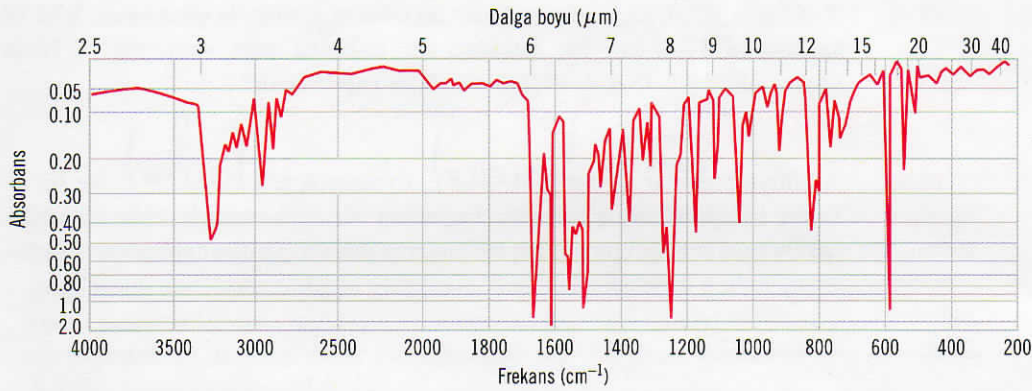
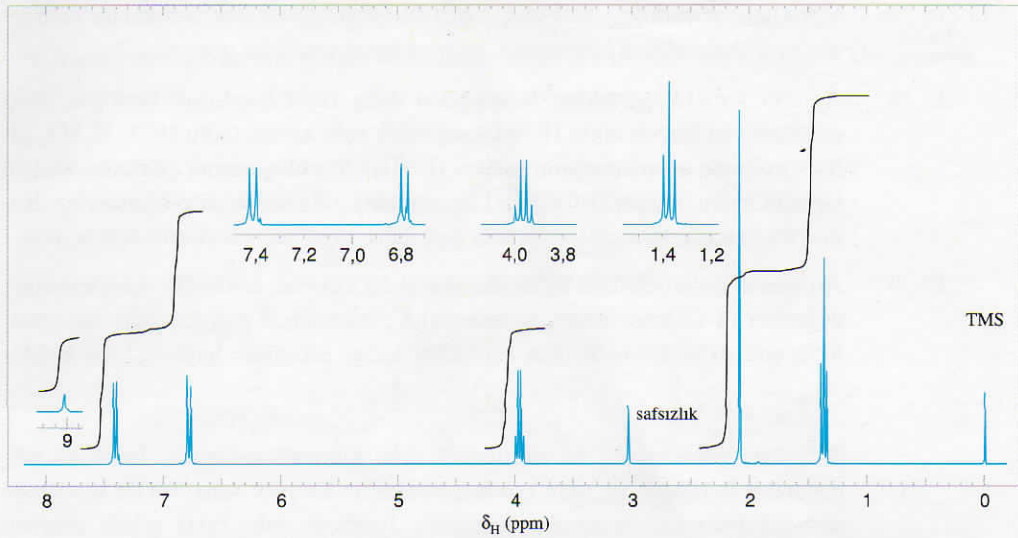


(b) γ -Lakton, $(\pm)$ -D, ayrılabilir. Pantetein sentezinin son basamağında $(-)$ - γ -lakton kullanıldığında, doğal olarak oluşan pantetein ile aynı yapı elde edilir. $(-)$ - γ -lakton (R) konfigürasyonuna sahiptir. Doğal olarak oluşan panteteinin stereokimyası nedir? (c) $(\pm)$ -Pantetein sulu sodyum hidroksit içerisinde ısıtıldığında oluşan ürünler nelerdir.

18.35 Fenasetinin ($C_{10}H_{13}NO_2$) IR ve ^1H NMR spektrumları Şekil 18.5'te verilmiştir. Fenasetin ağır kesici ve ateş düşürücü bir maddedir ve A-P-C tabletlerinin (aspirin-phenasetin-cafein) P'sidir. (Fenasetin, toksik özelliğinden dolayı tıbbi olarak artık kullanılmamaktadır.) Fenasetin sulu sodyum hidroksit ile ısıtıldığında fenetidin ($C_8H_{11}NO$) ve sodyum asetat oluşur. Fenasetin ve fenetidin yapılarını tahmin ediniz.

18.36 Aşağıda ^1H NMR spektrumu ve karbonil IR soğurma pikleri verilen beş açıl bileşiğinin her birine bir yapı öneriniz.

(a) C ₈ H ₁₄ O ₄	¹ H NMR spektrumu		İR spektrumu
	Üçlü	δ 1,2 (6H)	
	Birli	δ 2,5 (4H)	
(b) C ₁₁ H ₁₄ O ₂	Dörtlü	δ 4,1 (4H)	İR spektrumu
	¹ H NMR spektrumu		
	İkili	δ 1,0 (6H)	
	Çoklu	δ 2,1 (1H)	
	İkili	δ 4,1 (2H)	
	Çoklu	δ 7,8 (5H)	



Şekil 18.5 Fenasetinin 300 MHz ^1H NMR ve IR spektrumları. ^1H NMR piklerinin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir. (İnfrared spektrumu Sadtler Araştırma Laboratuvarından alınmıştır, Philadelphia.)

(c) $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$

^1H NMR spektrumu

Üçlü δ 1,2 (3H)

Birli δ 3,5 (2H)

Dörtlü δ 4,1 (2H)

Çoklu δ 7,3 (5H)

IR spektrumu

1740 cm^{-1}

(d) $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$

^1H NMR spektrumu

Birli δ 6,0

Birli δ 11,70

IR spektrumu

2500–2700 cm^{-1} geniş pik

1705 cm^{-1}

(e) $\text{C}_4\text{H}_7\text{ClO}_2$

^1H NMR spektrumu

Üçlü δ 1,3

Birli δ 4,0

Dörtlü δ 4,2

IR spektrumu

1745 cm^{-1}

18.37 *N,N*-Dietil-*m*-toluamit, $m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ böcek kovucu bir maddedir. *m*-Toluik asitten başlayarak bu maddenin sentezini gösteriniz?

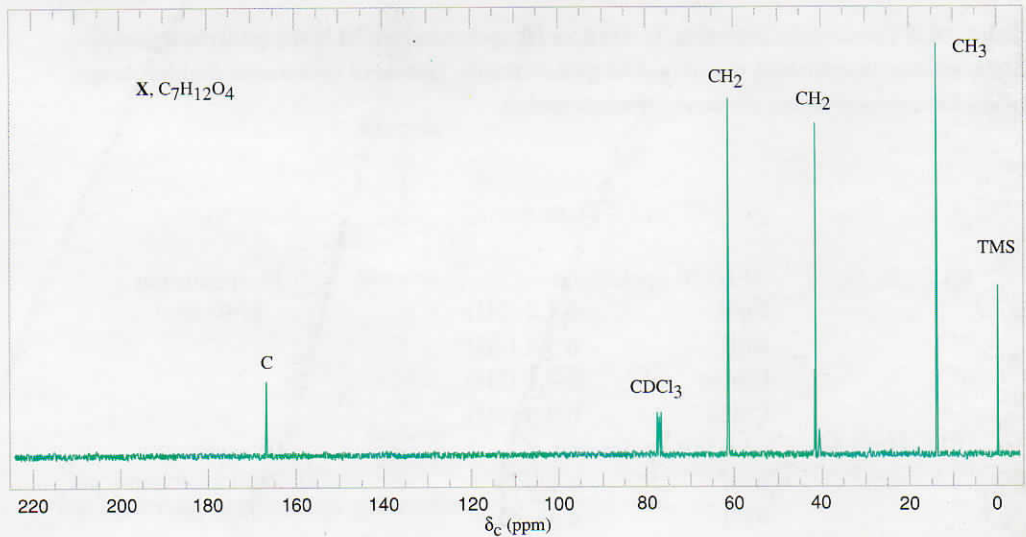
18.38 Amitler karşılık geldikleri aminlerden daha zayıf bazdırlar. Örneğin, suda çözünmeyen birçok amin (RNH_2) seyreltik sulu asitler (sulu HCl , H_2SO_4 gibi) içerisinde alkilamonyum tuzları (RNH_3^+X^-) oluşturarak çözünür. Onlara karşılık gelen amitler (RCONH_2) ise *seyreltik sulu asitlerde çözünmezler*. Buna göre, amitlerin aminlere oranla çok daha zayıf baz oluşlarını açıklayınız.

18.39 Amitler aminlerden daha az bazik fakat daha kuvvetli asitlerdir. Amitlerin $\text{p}K_a$ değerleri 14-16 arasındadır. Aminlerin $\text{p}K_a$ 'sı ise 33-35 aralığındadır. (a) Amitlerin çok daha kuvvetli olan asitlikleri hangi etkenlere bağlıdır? (b) İmitler

$\text{(RC)}_2\text{NH}$ yapısındadır ve amitlerden daha kuvvetli asitlerdir. İmitlerin $\text{p}K_a$ değerleri 9-10'dur ve suda çözünmemelerine karşılık sulu NaOH içerisinde sodyum tuzları oluşturarak çözünürler. İmitlerin daha fazla asidik oluşunu hangi ek etken açıklar?

18.40 X Bileşiği ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$), sulu sodyum bikarbonat içerisinde çözünmez. X'in İR spektrumu 1740 cm^{-1} 'de kuvvetli bir soğurma piki verir, ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 18.6'da verilmiştir. X'in yapısı nedir?

18.41 Alkiltiyo asetatlar $\text{(CH}_3\text{C(=O)SCH}_2\text{CH}_2\text{R)}$, tiyolasetik asit $\text{(CH}_3\text{C(=O)SH)}$ ve bir alkenin ($\text{CH}_2=\text{CHR}$) peroksitle başlatılan bir tepkimesiyle elde edilebilir. (a) Bu tepkime için uygun bir mekanizma yazınız. (b) Bu tepkimenin, 2-me-

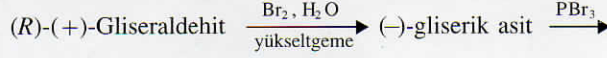


Şekil 18.6 Problem 18.40'da verilen X bileşiğinin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu. DEPT ^{13}C NMR spektrumdan elde edilen bilgiler her bir pik üzerinde verilmiştir.

til-2-bütenden 3-metil-2-bütantiyolün sentezinde nasıl kullanılabileceğini gösteriniz.

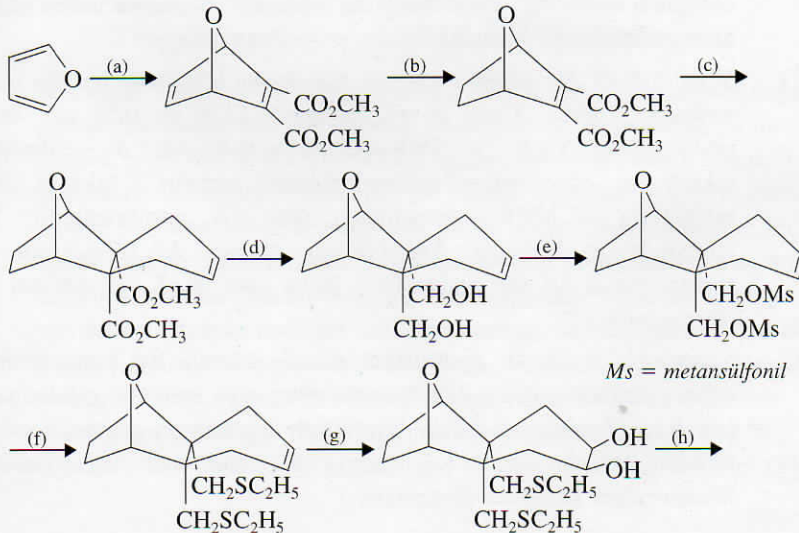
18.42 *cis*-4-Hidroksisikloheksankarboksilik asitin ısıtılmasıyla bir lakton oluşur, fakat, *trans*-4-hidroksisikloheksankarboksilik asit bu tepkimeyi vermez, niçin? Açıklayınız.

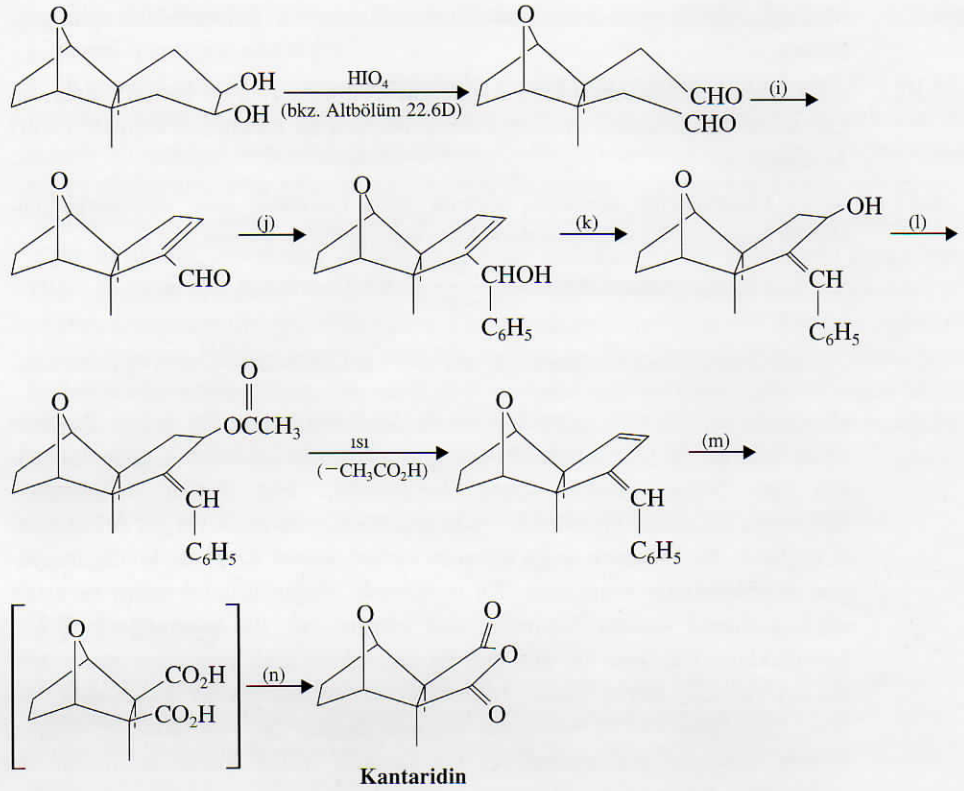
18.43 (*R*)-(+)-Gliseraldehit, aşağıdaki sentetik yolla (+)-malik asite dönüştürülebilir. Her bir basamaktaki ürünlerin stereokimyasal yapılarını yazınız.



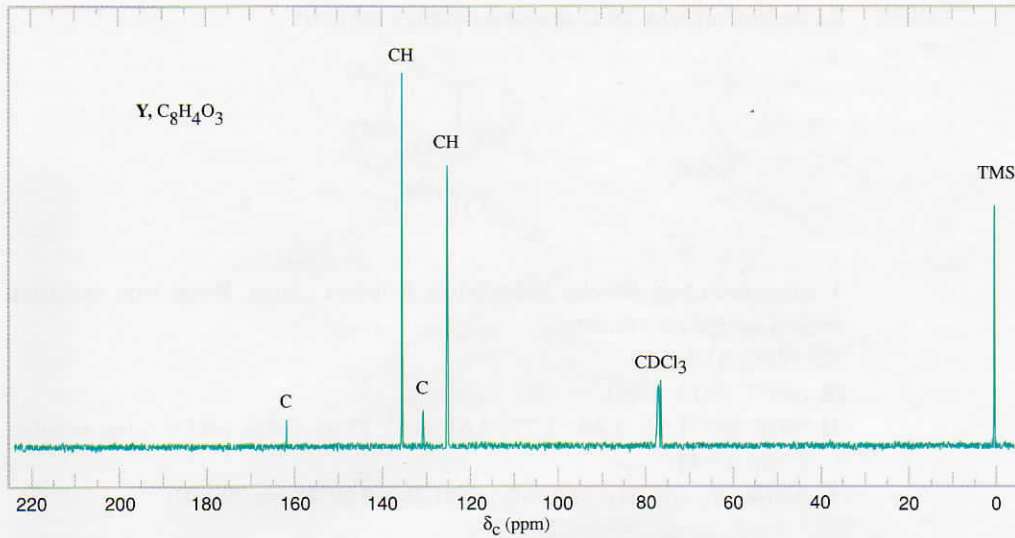
18.44 (*R*)-(+)-Griseraldehit (–)-malik asite de dönüştürülebilir. Bu sentez Problem 18.33'teki (e) ile (g) şıkları; (*R*)-(+)-gliseraldehitin (–)-tartarik asite dönüşümü ile başlar. Daha sonra (–)-tartarik asit fosfor tribromürle tepkimeye sokularak bir alkolik —OH grubunun —Br grubuyla yer değiştirmesi sağlanır. Bu basamak atağa uğrayan karbon atomu üzerinde konfigürasyonun devrilmesi ile sonuçlanır. Bu tepkimede oluşan ürünün çinko ve asitle etkileştirilmesi sonucu (–)-malik asit oluşur. (a) Bu tepkimelerin bütün basamaklarındaki her bir ara ürünün stereokimyasal yapılarını gösteriniz. (b) (–)-Tartarik asitin fosfor tribromür ile etkileştirildiği basamakta, iki tane değişebilir —OH olmasına rağmen sadece bir stereoisomer oluşur. Bunun nedenini açıklayınız? (c) (–)-Tartarik asitin fosfor tribromür ile etkileştiği basamağın “karışık” stereokimya ile meydana geldiğini varsayalım. Yani atağın olduğu karbon atomunda hem devrilmenin olduğunu hem de konfigürasyonun korunduğunu varsayalım. Bu durumda kaç stereoisomer meydana gelirdi? (d) Bu durum tepkimenin sonucunda nasıl bir farklılık meydana getirirdi?

18.45 Kantaridin deriyi kuvvetli kabartan bir maddedir ve kurutulmuş böceklerden (*Cantharis vesicatoria* veya “İspanyol sineği”) izole edilebilir. 1953 yılında Kolombiya Üniversitesinde bulunan Gilbert Stork tarafından kantaridinın stereözgü sentezi yayınlanmıştır. Sentez aşağıda gösterilmiştir. Bu tepkimelerde (a)–(n) arasında verilmeyen reaktifleri yazınız.



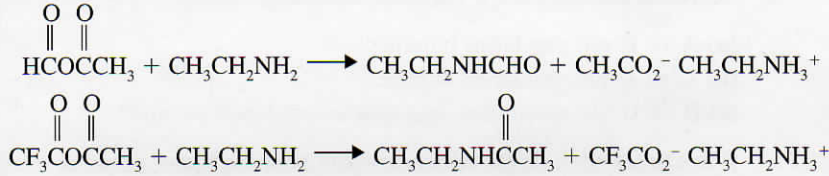


- 18.46** Kantaridin yapısını dikkatlice inceleyiniz (Problem 18.45) ve (a) furandan (Altbölüm 14.9) başlayarak kantaridin için iki basamaklı olası bir sentez öneriniz. (b) 1928 yılında F. von Bruchhausen ve H. W. Bersch, Münster Üniversitesi'nde Diels ve Alder'in yeni bir dien katılmasını açıkladıkları ilk makalelerinin yayınlanmasından yalnızca bir kaç ay sonra bu iki basamaklı sentezi yaptılar ve beklenen katılmanın olmadığını buldular. von Bruchhausen ve H. W. Bersch kantaridin yüksek sıcaklıklarda kararlı olduğunu da buldular ve kantaridin palladyum ile ısıtılmasıyla bozunduğunu (parçalandığını) tespit ettiler. Bozunma ürünleri içinde furan ve dimetil maleik anhidritin de olduğunu saptadılar. Bozunmada ne olmuştur? Bozunma neden olabilir? Denenen sentezin ilk basamağı neden gerçekleşmemiştir?
- 18.47** Y Bileşiği ($C_8H_4O_3$) sulu sodyum bikarbonat içerisinde hafifçe ısıtıldığında yavaşça çözünür. Y'nin İR spektrumunda 1779 ve 1854 cm^{-1} 'de kuvvetli pikler vardır. Y'nin ^{13}C NMR spektrumu Şekil 18.7'de verilmiştir. Y'nin bikarbonat çözeltisinin asitlendirilmesi sonucu Z bileşiği oluşur. Z bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda dört pik görülmektedir. Y etanol içerisinde ısıtıldığında AA bileşiği oluşur. AA Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda 10 pik gözlemiştir. Buna göre Y, Z, ve AA'nın yapılarını tahmin ediniz.
- 18.48** Keten, $H_2C=C=O$, endüstriyel olarak önemli bir kimyasaldır. Asetik asitin yüksek sıcaklıkta dehidrasyonundan veya asetonun pirolizinin elde edilebilir. Ketenin aşağıdaki bileşiklerle tepkimeye girmesi sonucu oluşan ürünleri tahmin ediniz (a) etanol, (b) asetik asit, (c) etilamin (İpucu: Markovnikov katılması gerçekleşir.)



Şekil 18.7C Problem 18.47'deki Y bileşiğinin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektromu. DEPT ^{13}C NMR spektrumundan elde edilen bilgiler her bir pikin üzerinde gösterilmiştir.

18.49 İki asimetrik anhidrit etilenaminle aşağıdaki gibi tepkimeye girer:

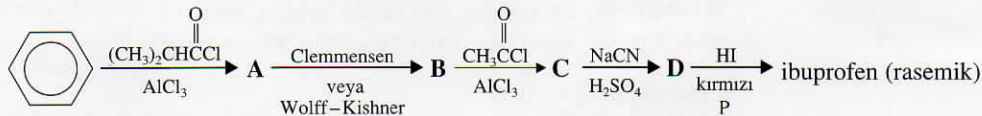


Her bir tepkimede meydana gelen ürünlerin nasıl oluştuğunu açıklayınız.

18.50 1-Naftolden başlayarak Altbölüm 18.10A'da gösterilen Sevin adlı haşarat ilacının bir başka sentezini öneriniz.

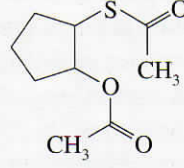
18.51 İbuprofen (Altbölüm 5.10) sentezini benzenden çıkarak, bir basamakta da **klorometilleme** kullanarak yapınız. Klorometilleme tepkimesi Friedel-Crafts tepkimesinin özel bir durumudur; HCHO ve HCl karışımının ZnCl_2 içerisindeki bir tepkimesiyle aromatik halkaya $-\text{CH}_2\text{Cl}$ grubu katılır.

18.52 Aşağıda ibuprofenin alternatif sentezi verilmiştir. A – D maddelerinin yapı formüllerini yazınız.



18.53 Sinnamaldehit (3-fenil-2-propenal) sentezi için olan bir yöntemde bir kimyacı 3-fenil-2-propen-1-olü sülfürik asit içerisindeki $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ile etkileştirdi. Oluşan ürünün ^{13}C NMR spektrumunda δ 164,5'te bir pik gözlemlendi. 3-Fenil-2-propen-1-ol, CH_2Cl_2 içerisinde PCC ile etkileştirildiğinde ise oluşan ürünün ^{13}C NMR spektrumunda δ 193,3'te bir pik gözükmemektedir (her iki maddenin diğer karbon pikleri benzer kimyasal kayma değerine sahiptir.) (a) Hangi tepkime sinnamaldehiti oluşturur? (b) Diğer ürün nedir?

***18.54** İki stereoizomer **A** ve **C** aşağıdaki yapıya sahiptir:



A izomerinin baz destekli hidroliziyle **B** ürünü oluşur. **B**'nin bazı spektrum verileri aşağıda verilmiştir.

MS (m/z): 118 (M^+)

IR (cm^{-1}): 3415, 2550

^1H NMR (δ): 1,51, 1,66; 1,77, 2,65 ve 3,55'da çoklu pikler (alan oranları 2 : 2 : 2 : 1 : 1)

^{13}C NMR (δ): 16(CH_2), 28(CH_2), 30(CH_2), 39(CH) ve 77(CH)

Aynı şartlarda **C** izomeri **D** ürününü verir. **D**'nin spektrum verileri aşağıda verilmiştir.

MS (m/z): 100 (M^+)

IR (cm^{-1}): 3020

^1H NMR (δ): 1,51, 1,84 ve 2,25'de çoklu pikler (alan oranları 1 : 2 : 1)

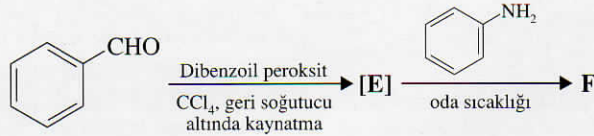
^{13}C NMR (δ): 22 (CH_2), 33(CH_2), 35 (CH_2)

(a) **A** ve **B**'nin yapılarını bulunuz?

(b) **C** ve **D**'nin yapılarını bulunuz?

(c) **B** ve **D**'nin oluşumları için mekanizmalarını yazınız?

***18.55** **E** ara ürününden (izole edilememiştir) geçerek **F** son ürününü oluşturan aşağıdaki iki basamaklı tepkimeye göz önüne alınız.



E'nin bazı spektrum verileri aşağıda verilmiştir.

MS (m/z): 105 (M^+ değil), 77

IR (cm^{-1}): 3065 (2600'dan 3600'a kadar olan bant), 1774, 1595, 1485, 775, 685

^1H NMR (δ): 7,6 (çoklu, 3H) ve 8,1 (çoklu, 2H)

^{13}C NMR (δ): 129(CH), 131(CH), 133(CH) ve 168(C)

F nin seçilmiş verileri:

MS (m/z): 197 (M^+)

IR (cm^{-1}): (CCl_4 içerisinde): 3200, 3065, 1690, 1530

^1H NMR (δ): 10,0 (b), 7,9 (ç, 4H), ve 7,3 (ç, 6H)

(a) **E** ve **F**'nin yapılarını bulunuz?

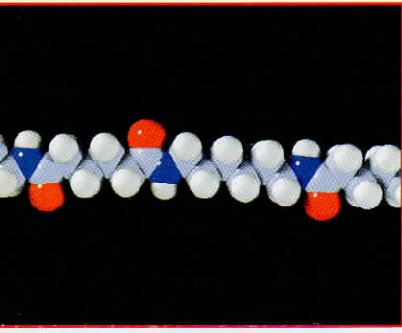
(b) **E** ve **F**'nin oluşumunun mekanizmasını yazınız.

Peptitlerin kimyasal sentezi, Karboksilik asitler ve açıl türevlerinin karboksil fonksiyonel grupları biyokimyada oldukça önemlidir. Örneğin karboksilik asit fonksiyonel grubu, yağ asitleri denilen lipitlerin ailesi içinde yer alır. Gliseritler olarak da adlandırılan lipitler karboksilik asit türevleridir ve ester fonksiyonel grubu içerirler. Biyopolimerlerin tamamına proteinler denir ve tekrarlanan amit fonksiyonel gruplarını içerir. Amitler aynı zamanda karboksilik asitlerin türevleridir. Proteinlerin hem laboratuvar hem de biyokimyasal sentezleri etkinleştirilmiş açıl karbonlarında yer değiştirme tepkimeleri içerir.

Bu Öğrenme Grubu Problemi dikkatimizi peptitler olarak adlandırılan küçük proteinlerin sentezi üzerine odaklayacaktır. Etkinleştirilmiş bir karboksilik asit türevi ile bir aminin tepkimesiyle amit fonksiyonel grubunun oluşumu peptit ve protein sentezinin temelini oluşturur. Bu bakımdan peptit sentezinde yer alan tepkimeleri incelememiz yararlı olur. Daha sonra, 1984 yılında Kimya Nobel Ödülü'nü kazanan Rockefeller Üniversitesi öğretim üyesi R. B. Merrifield'in geliştirmiş olduğu otomatik peptit sentezinde kullandığı tepkimeleri inceleyeceğiz.

1. Peptit sentezindeki ilk adım amino asitlerin amin fonksiyonel grubunun bloke edilmesidir (koruma). Amino asitler amin ve karboksilik asit fonksiyonel gruplarını içerirler. Bu tür bir tepkime Altbölüm 24.7C'de Ala (alanin) ve benzil kloroformat arasındaki tepkimeyle gösterilmiştir. Etiketlenmiş Z-Ala yapısında oluşan fonksiyonel grup karbamat (veya üretan) olarak adlandırılır.
 - (a) Z-Ala'nın, Ala ve benzil kloroformattan hidroksit iyonları varlığında oluşumunun ayrıntılı mekanizmasını yazınız.
 - (b) (a)'daki tepkimede karboksilat anyonuna rağmen amino grubu niçin nükleofil olarak davranır?
2. Altbölüm 24.7C'deki tepkimenin ikinci basamağında karışık anhidrit oluşur. Z-Ala ve etil kloroformatın ($\text{C}_1\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) trietilamin içerisinde tepkimesi sonucu da karışık anhidrit oluşur. Bunun ayrıntılı mekanizmasını yazınız. Bu basamağın amacı nedir?
3. Altbölüm 24.7C'deki tepkime serisindeki üçüncü basamakta başka bir amit fonksiyonel grubuyla yeni bir amino asit zincire ilave olur (Burada Lösin, kısaltması Leu). Bu basamağın (Z-Ala karışık anhidritten Z-Ala-Leu'nun oluştuğu) ayrıntılı mekanizmasını yazınız. Bu mekanizmada CO_2 ve etanol nasıl oluşmuştur gösteriniz.
4. Altbölüm 24.7D'de otomatik peptit sentezi gösterilmiştir,
 - (a) Birinci basamaktaki tepkime türü hakkında fikirleriniz nedir? Bu tür tepkimeler hangi adla belirtilir? Hangi türde bir fonksiyonel grup oluşmuştur.
 - (b) Otomatik sentezin üçüncü basamağı *ter*-bütiloksikarbonilin (Boc veya *t*-Boc da denir) trifloroasetik asit ile ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) uzaklaştırılmasını içerir. Bu basamağın ayrıntılı mekanizmasını yazınız. (*İpucu:* Karbon dioksit ve 2-metilpropan yan ürünlerdir.)
 - (c) Beşinci basamakta amino asitlerin katılımıyla zincir büyür. DCC (disikloheksilkarbodiimide), ilave edilen amino asidin karboksilik asit grubu ile etkin açıl ara ürünü oluşturan bir reaktiftir. Bu etkin ara ürün reçineye henüz bağlanmış olan amino grubunun atağına uğrar. Uzayan peptit zincirine amino asidin kenetlenmesinin mekanizmasını yazınız.





Naylon 6,6

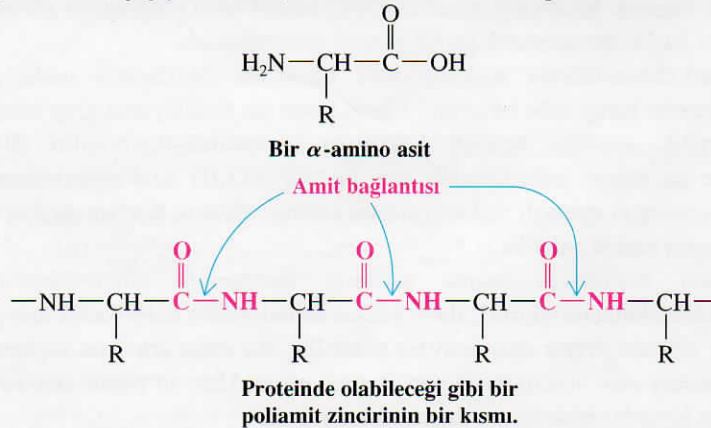
Basamaklı Büyüyen Polimerler

Özel konu A'da alkenlerin katılma tepkimeleriyle hazırlanabilen birçok tekrarlanan alt birime sahip büyük molekülleri —polimerler denir—gördük. Bu polimerlere *zincir-büyüme polimerleri* veya *katılma polimerleri* denir.

Polimerlerin bir diğer geniş grubu, daha önce *kondensasyon polimerleri* olarak adlandırılmışlardır ancak şimdi bunlara çoğunlukla *basamaklı-büyüme polimerleri* denilmektedir. Bu polimerlerin eski adlarının da çağrıştırdığı gibi bu polimerler kondenseleşme tepkimeleriyle elde ediliirler. Bu tepkimelerde monomer birimleri birleşirken su ve alkol gibi küçük moleküllerin moleküller arası ayrılması gerçekleşir. Kondensasyon polimerleri içerisinde en önemlileri *poliamitler*, *poliesterler*, *poliüretanlar* ve *formaldehit reçineleridir*.

B.1 POLİAMİTLER

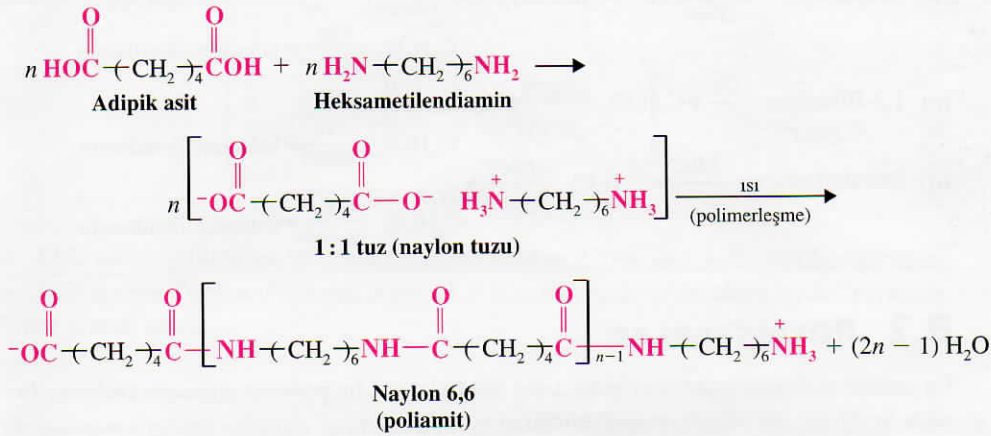
İpek ve yün doğal olarak bulunan iki önemli polimerdir ve insanoğlu yüzyıllarca bunları elbise yapımında kullanmıştır. Bunlar, Bölüm 24'te ayrıntılı bir şekilde tartışılacak olan *protein* türü maddelere örneklerdir. Bu noktada, proteinlerde tekrar edilen birimlerin α -amino asitlerden geldiğini ve bu birimlerin amit bağlarıyla bağlandığını belirtmemiz gereklidir (aşağıya bakınız). Proteinler bu nedenle poliamitlerdir.



Sentetik maddeler üzerinde yapılan araştırmalarda ipek özelliklerini gösteren ve naylonlar olarak adlandırılan sentetik poliamitler bulunmuştur.

En önemli naylonlardan biri *naylon 6,6*'dır. Naylon 6,6 altı karbonlu dikarboksilik asit (adipik asit) ve 6-karbonlu diaminden (heksametilendiaminden) elde edilebilir. Ti-

cari üretimde bu iki maddenin eşdeğer oranlarda tepkimeye girmesi sağlanarak 1 : 1 tuz ürününün oluşumu sağlanır.

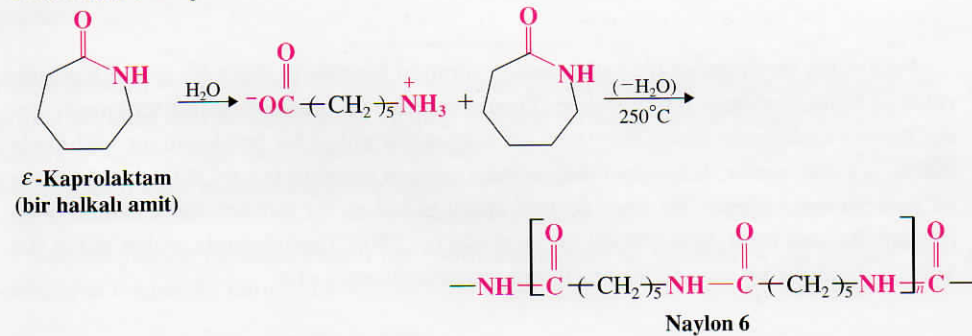


Daha sonra 1 : 1 tuzun (nylon tuzu) 270°C'a 250 psi (pounds persquare inch) basınç

altında ısıtılmasıyla polimerleşme gerçekleştirilir. Tuzların $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$ ve NH_3^+ grupları arasında olan kondensasyon tepkimeleri sonucu su molekülleri ayrılarak poliamitler oluşur.

Bu yöntemle elde edilen naylon 6,6'nın molekül kütlesi yaklaşık 10.000, erime noktası ise 250°C'dur. Eritildiğinde eriyiğinden eğilerek lif şekline dönüştürülebilirler. Lifler daha sonra ilk uzunluklarının dört katı kadar gerilirler. Bu, poliamit moleküllerini lif eksenine paralel olacak şekilde yönlendirir ve komşu zincirler üzerindeki $-\text{NH}-$ ve $\text{C}=\text{O}$ grupları arasında hidrojen bağlarının oluşumuna imkan sağlar. "Soğuk çekme" olarak adlandırılan bu germe liflerin kuvvetini artırır.

Başka bir naylon tipi de naylon 6'dır ve ϵ -kaprolaktamın halka açılma polimerleşmesi sonucu oluşabilir.

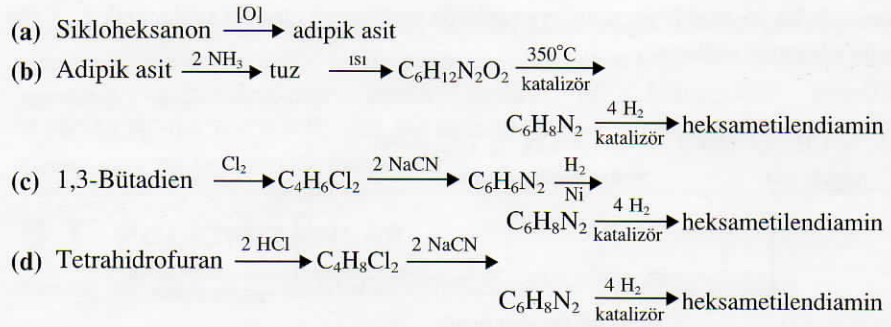


Bu yöntemde ϵ -kaprolaktamın su ile tepkimeye girmesi sağlanır, böylece bazı ϵ -kaprolaktam molekülleri ϵ -aminokaproik asite dönüşür. Daha sonra bu karışımın 250°C'da ısıtılması suya ortamdan uzaklaştırır, ϵ -kaprolaktam ve ϵ -aminokaproik asiti, poliamidi oluşturmak üzere tepkimeye sokar. Naylon 6 da eriyiğinin eğilmesiyle life dönüştürülebilir.

Bölüm 18'in başlangıcındaki resim naylon lif üretimini göstermektedir.

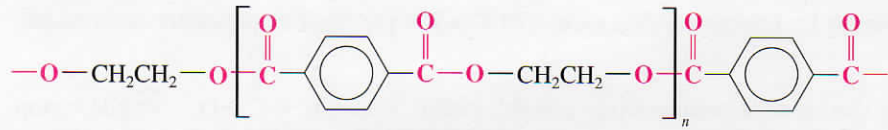
Naylon 6,6 üretimindeki ham maddeler aşağıda gösterilen birçok yolla elde edilebilir. Adipik asit ve heksametilendiaminin her birinin sentezi için denklemler yazınız.

Problem B.1



B.2 POLİESTERLER

En önemli poliestерlerden biri poli(etilen tereftalat)tır, bu polimer piyasada *Dakron*, *Terilen* ve *Milar* adı altında pazarlanmaktadır.

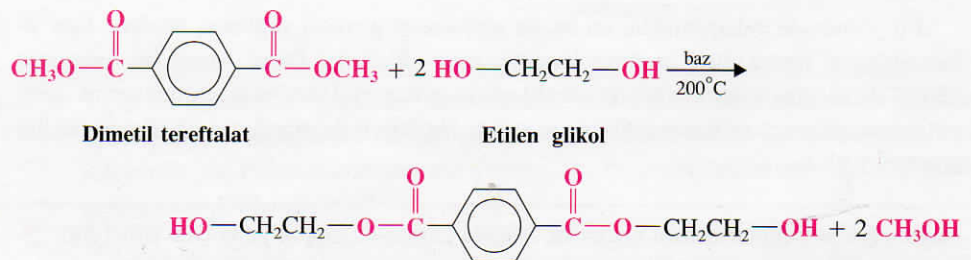


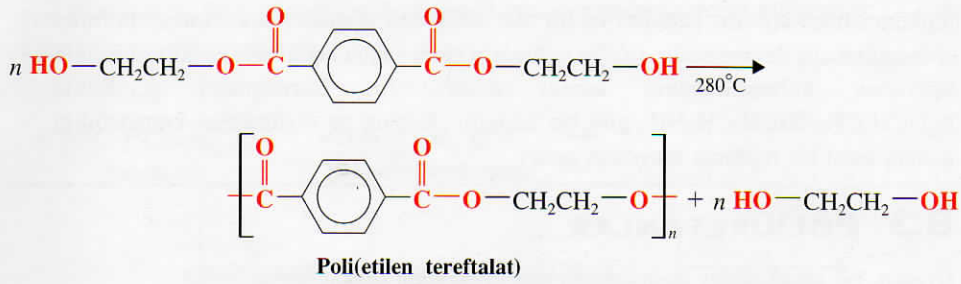
Poli(etilen tereftalat)
(Dakron, Terilen veya Milar)

Poli(etilen tereftalat) etilen glikol ve tereftalik asitin doğrudan asit katalizli esterleşmesinden elde edilebilir.



Poli(etilen tereftalat)ın bir başka sentez yöntemi bir esterın diğer bir estere dönüştürüldüğü transesterleşme tepkimesidir. Ticari sentezler iki transesterleşme tepkimesi içerir. Birinci tepkimede dimetiltereftalat ve aşırı etilen glikol bir baz katalizör varlığında 200°C'a kadar ısıtılır. Karışımın damıtılması sonucu metanol (kn 64,7°C) uzaklaştırılır ve yeni bir ester oluşur. Bu ester iki mol etilen glikol ve bir mol tereftalik asitten oluşmuştur. Bu yeni ester daha yüksek bir sıcaklığa (~ 280°C) ısıtıldığında, etilen glikol (kn 198°C) damıtılır ve polimerleşme (ikinci transesterleşme) olur.





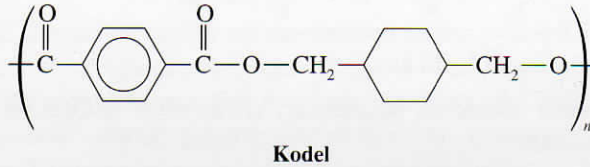
Elde edilen poli(etilen tereftalat)ın erime noktası 270°C 'dur. Lifin eritilip eğirilmesi Dakron veya Terilen oluşturur. Ayrıca Lif film haline de getirilebilir ve bu, piyasada Milar olarak satılır.

Transesterleşme asit veya baz tarafından katalizlenir. Transesterleşme tepkimesi kullanılarak dimetil tereftalatın etilen ile ısıtılmasıyla oluşan (a) baz katalizli tepkime, (b) asit katalizli tepkime için uygun birer mekanizma yazınız.

◀ **Problem B.2**

Kodel diğer bir tür poliesterdir ve ticari ürün olarak çokça kullanılır.

◀ **Problem B.3**



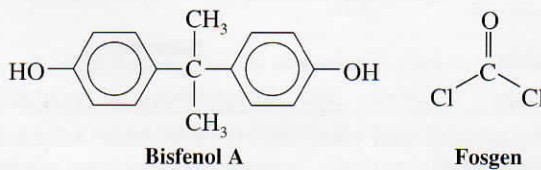
Kodel de transesterleşme ile elde edilir. (a) Kodelin sentezi için hangi metil ester ve hangi alkol gereklidir? (b) Alkol, dimetil tereftalatın elde edilebilir. Bu sentez nasıl yapılır?

Ftalik anhidrit ve gliserolün beraberce ısıtılmasıyla bir poliester oluşur, bu bileşik gliptal reçinesi olarak adlandırılır. Gliptal reçinesi oldukça serttir, çünkü polimer zincirleri "çapraz bağlı"dır. Gliptal reçinesinin yapısının bir kısmını yazınız ve çapraz bağlanmanın nasıl oluştuğunu gösteriniz.

◀ **Problem B.4**

Leksan yüksek molekül kütleli bir "polikarbonattır" ve bisfenol A'nın piridin varlığında fosgen ile karıştırılmasından elde edilir. Leksan için bir yapı öneriniz.

◀ **Problem B.5**



Bilinen "epoksi reçinesi" veya "epoksi yapıştırıcısı" genel olarak iki bileşenden oluşur ve bu iki bileşen bazen "reçine" ve "sertleştirici" olarak etiketlenir. Reçine; bisfenol A'nın (Problem B.5) epiklorohidrinin, $\text{H}_2\text{C}-\text{CHCH}_2\text{Cl}$, aşırısıyla olan

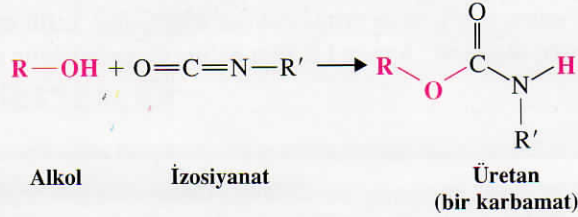
◀ **Problem B.6**



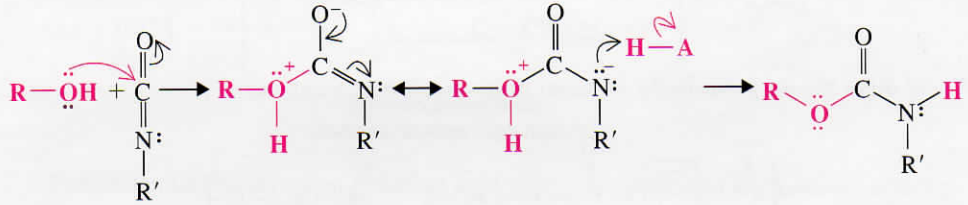
tepkimesinden üretilir. Tepkimeye, bir baz varlığında, düşük molekül kütleli polimer elde edilmeye devam edilir. (a) Bu polimerin olası yapısı nedir? (b) Epiklorohidrinin aşırısının kullanılmasının amacı nedir? (c) Sertleştirici genellikle $H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$ gibi bir amindir. reçine ve sertleştirici karıştırıldığı zaman nasıl bir tepkime meydana gelir?

B.3 POLİÜRETANLAR

Üretan, bir alkol ve bir izosiyanatın tepkimesinden oluşan bir üründür.

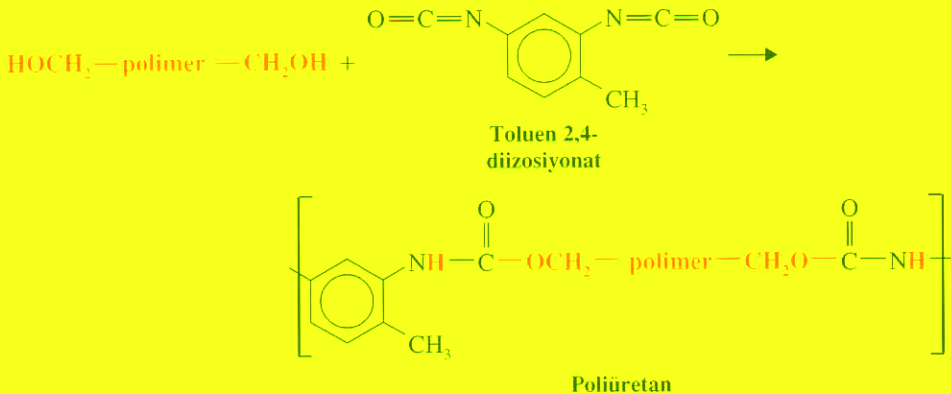


Bu tepkime aşağıdaki yolla gerçekleşir.



Üretan, karbamat olarak da adlandırılır, çünkü alkol (ROH) ve karbamik asitin ($R'NHCO_2H$) esteridir.

Poliüretanlar genellikle *diolün*, *diizosiyanat* ile tepkimesinden elde edilir. Diol, $-CH_2OH$ son grupları bulunan tipik bir poliesterdir. Diizosiyanat ise genellikle toluen 2,4-diizosiyanattır.*



Örnek B.7 ➤ Tipik bir poliüretan aşağıdaki yöntemle elde edilebilir. Adipik asit, etilen glikolün aşırısıyla polimerleştirilir. Oluşan poliester daha sonra toluen 2,4-diizosiyanatla etkileştirilir. (a) Poliüretanın yapısını yazınız. (b) Poliester üretiminde etilen glikolün aşırısı niçin kullanılmıştır?

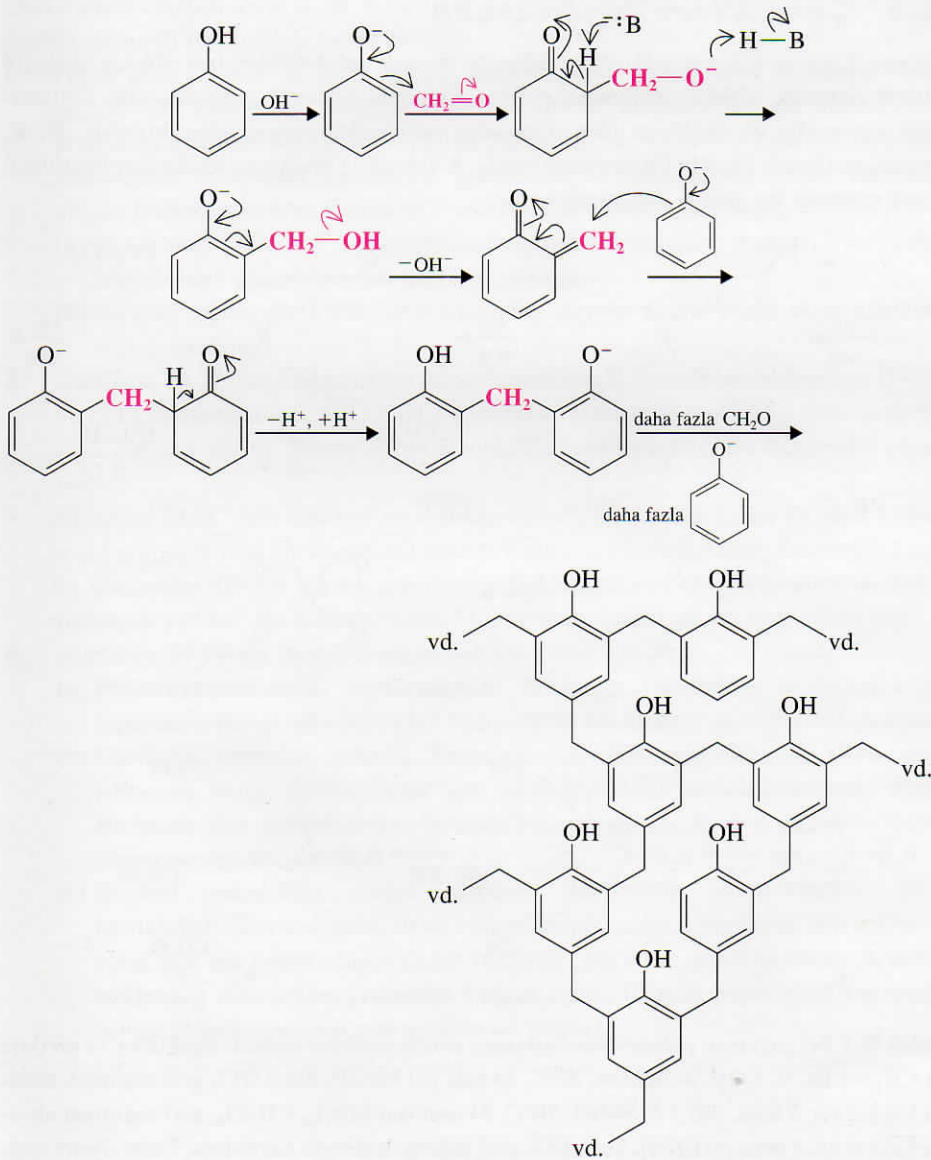
*Toluen 2,4-diizosiyanat zehirli bir kimyasaldır ve poliüretan sentezinde çalışan işçilerde akut solunum yetmezliğine neden olur.

Poliüretan köpükler yastık ve dolgu maddesi olarak kullanılır. Poliüretan, diizosiyanatların polimerleşmesi esnasında tepkime ortamına az miktarda suyun katılmasıyla üretilir. İzosiyanat gruplarından bazıları su ile tepkimeye girerek karbon dioksit oluşturur ve bu gaz, köpük oluşturu bir madde olarak davranır.



B.4 FENOL-FORMALDEHİT POLİMERLERİ

İlk sentetik polimer (veya reçine) Bakalit olarak bilinir. Bakalit, fenol ve formaldehitin kondensasyon tepkimesi sonucu oluşur; tepkime asit veya bazla katalizlenir. Baz katalizli tepkime muhtemelen burada gösterilen genel yöntemle gerçekleşir. Tepkime fenolün orto ve para konumlarında meydana gelebilir.



Bakalit

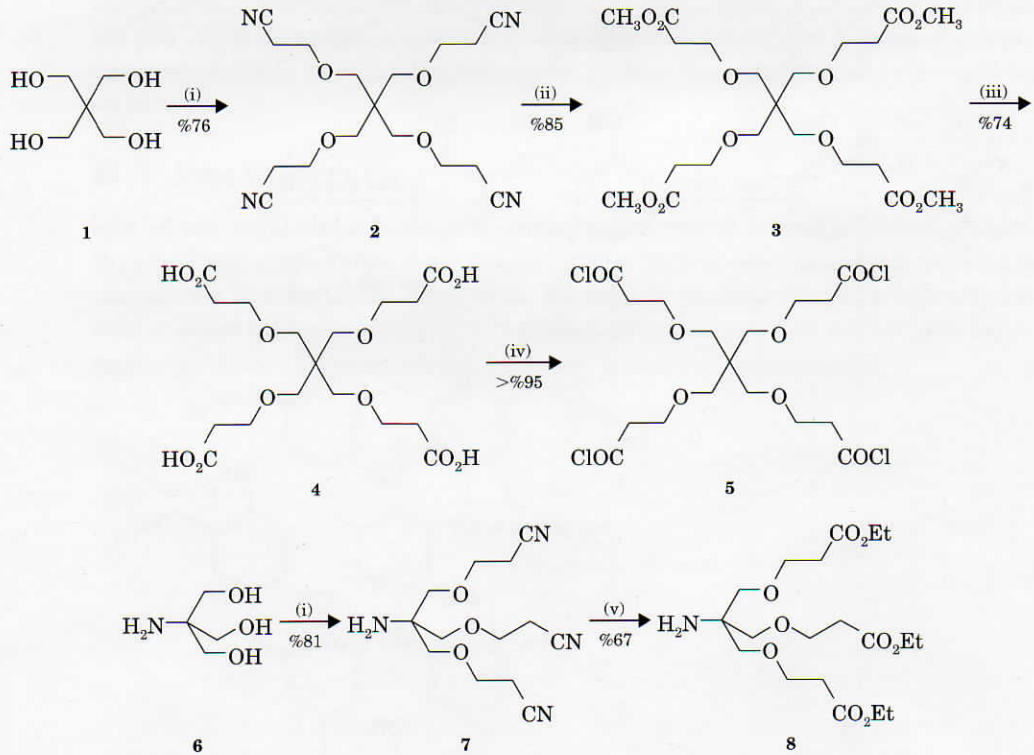
Genellikle, polimerleşme iki aşamada oluşur. İlk polimerleşmede düşük molekül kütleli, eriyebilir polimer oluşur ve bu *rezol* olarak adlandırılır. Rezol eritilerek istenilen şekle dönüştürülebilir, ve daha ileri polimerleşme ile oldukça fazla çapraz bağlı olan ve eritemeyen çok yüksek molekül kütleli polimer oluşur.

Problem B.8 ➤ *p*-Krezol gibi bir para-süstitüe fenol kullanılarak bir fenol-formamit polimeri oluşturulur. Bu polimer "*termosetting*"den daha çok *termoplastik*'tir. Bu polimer eritilebilir. Bunun nedenini açıklayınız.

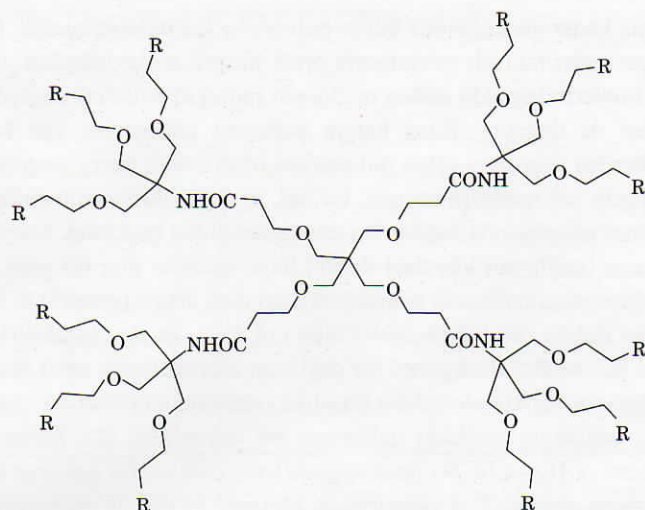
Problem B.9 ➤ Fenol ve formaldehitin asit katalizli polimerleşmesinin genel mekanizmasını gösteriniz.

B.5 ÇAĞLAYAN POLİMERLER

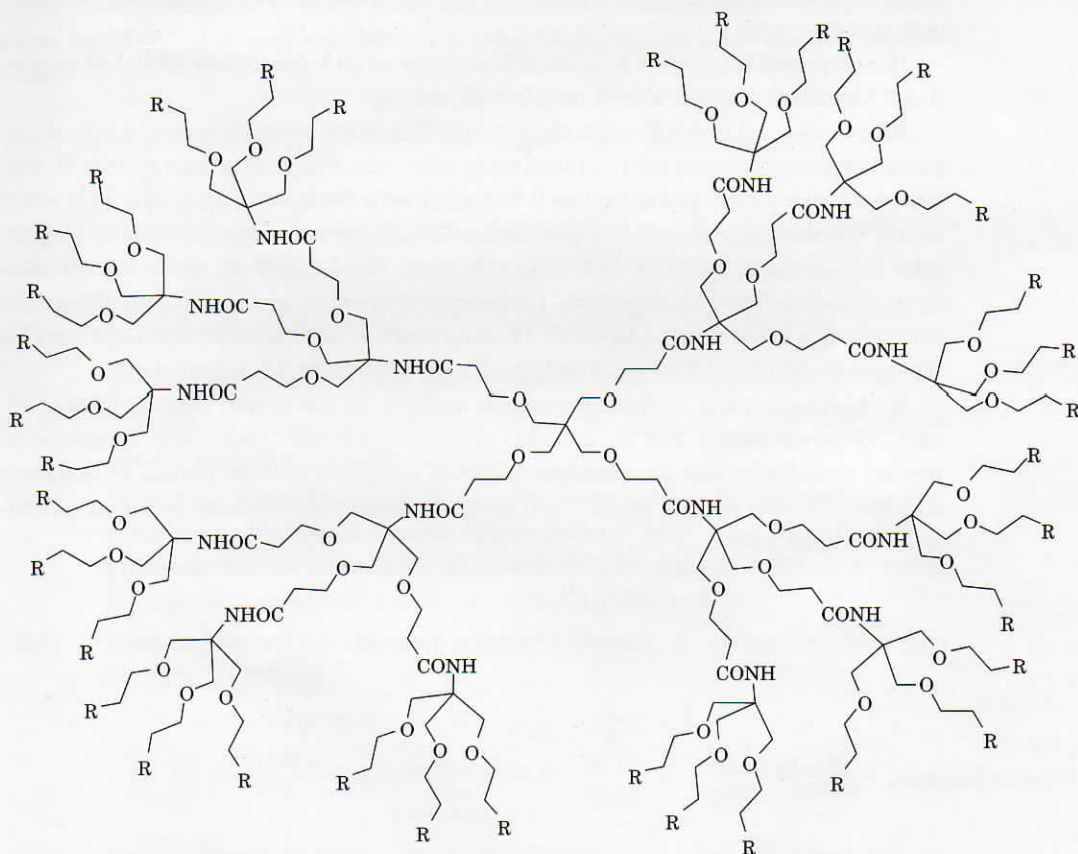
Polimer kimyasında son yıllarda yapılan en önemli sentezlerden biri yüksek molekül kütleli, simetrik, oldukça dallanmış polifonoksiyonel molekül yapısında olan polimerlerin sentezidir ve çağlayan (İng. Cascade) polimerler olarak adlandırılırlar. G. R. Newkome (South Florida Üniversitesi) ve D. A Tomalia (Michigan Moleküler Enstitüsü) araştırmalarını bu alanda geliştirmişlerdir.



Şekil B.1 Bir çağlayan polimerinin başlangıç maddelerinden sentezi. Reaktifler ve şartlar: (i) $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, KOH, *p*-dioksan, 25°C , 24 saat (ii) MeOH, kuru HCl, geri soğutucu altında kaynatma, 2 saat, (iii) 3 N NaOH, 70°C , 24 saat (iv) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , geri soğutucu altında kaynatma, 1 saat, (v) EtOH, kuru HCl, geri soğutucu altında kaynatma, 3 saat (Newkome, G. R.; Lin, X. *Macromolecules* 1991, 24, 1443–1444'ten uyarlanmıştır.)



9 R = CO₂CH₂CH₃
10 R = COOH



11 R = CO₂CH₂CH₃
12 R = COOH
13 R = CONHC(CH₂OCH₂CH₂CO₂CH₂CH₃)₃
14 R = CONHC(CH₂OCH₂CH₂CO₂H)₃
15 R = CONHC[CH₂OCH₂CH₂CONHC(CH₂OCH₂CH₂CO₂CH₂CH₃)₃]

Şekil B.2 Çağlayan Polimerler (Newkome, G.R; Lin X. *Macromolecules* 1991, 24, 1443-1444'ten alınmıştır.)

Şu ana kadar gördüğümüz bütün polimerler kaçınılmaz olarak, homojen değildirler. Bunlar ne kadar tekrarlı monomerik ortak birimli moleküllerden oluşsa da polimerleşme tepkimelerinden elde edilen maddenin molekül kütleleri değişiklik gösterir (ve büyüklükleri de değişir). Buna karşın çağlayan polimerler, eşit kütle ve büyüklükte moleküllerden meydana gelen polimerleri oluşturmak üzere sentezlenebilirler.

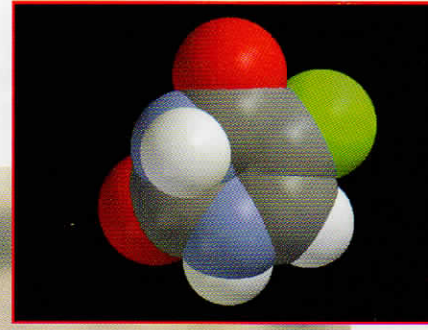
Çağlayan polimerlerin sentezi, bir, iki, üç hatta dört yönlü dallanmasına sebep olan ana yapının oluşmasıyla başlar. Bu ana molekülden başlamak üzere ardışık tepkimelerle tabakalar (**çağlayan küreleri denir**) ilave edebilir. Her bir yeni küre bir sonraki kürenin bağlanacağı dallanma noktalarının sayısını artırır (genellikle üç katı). Bu çoğalma etkisinden dolayı çok büyük moleküller çok kısa sürede oluşabilirler.

Şekil B.1 ve B.2 dört yönlü bir çağlayan molekülünün nasıl oluştuğunu göstermektedir. Bütün bu tepkimeleri daha önceleri yakından incelemiştik. Ana molekülün oluşumundaki başlangıç maddesi dallanmış bir tetraoldür, (**1**). Birinci basamakta (i); **1**, propennitril ($\text{CH}_2=\text{CHCN}$) ile *siyanoetillemeye* denilen bir konjuge katılma vermek üzere tepkimeye girer ve **2**'yi oluşturur. **2**, Metanol ve asit ile etkileştirilerek [basamak (ii)] siyano grupları metil karboksilat gruplarına dönüştürülür. (Siyano gruplarını hidrolizle karboksilik asitlere dönüştürmek ve sonra esterleştirmek yerine bu işlem tek basamakta aynı sonucu verir.)

(iii). Basamakta ise ester grupları hidrolizlenir ve (iv). basamakta karboksil grupları açıl klorürlere dönüştürülür. **5** nolu bileşik ana yapı bloğudur.

Bir sonraki çağlayan küresinin oluşumunda kullanılan bileşiğin sentezi $6 \rightarrow 7 \rightarrow 8$ (siyanotillemeyi esterleşme izler) sırasını takip eder. Ana bileşik **5**'in aşırı aminle, **8**, tepkimesi 12 yüzey ester grubu taşıyan **9** bileşiğini verir (kolaylık olması için [12]-esteri denir). Bu basamağın önemi **5** ve **8**'in dört molekülü arasında amit köprüsünün oluşmasıdır. [12]-esteri, **9**, hidrolizle [12]-asidi (**10**) verir. **10** bileşiği **8** ile, disikloheksilkarbodimit (Altbölüm 18.8E) kullanılarak, [36]-esterin oluşumuna neden olan amit oluşumunu yürütmek için etkileştirilir. [36]-ester **11**, daha sonra, **8** ile tepkimeye sokularak yeni bir çağlayan molekülü, [108]-ester verebilecek olan [36]-aside, **12**, hidrolizlenir.

Bu adımların tekrar edilmesi sonucunda molekül kütlesi 60.604 olan bir bileşik, **15**, yani [324]-ester oluşur. Her bir adımda çağlayan molekülleri izole edilip ayrıştırılır ve yapıları aydınlatılır. Her bir adımdaki ürünlerin veriminin %40-60 olması ve başlangıç maddelerinin ucuz olması bu yöntemi, geniş homojen yapıli küresel polimerlerin sentezinde önemli kılar.



β -Dikarbonil Bileşiklerinin Sentezleri ve Tepkimeleri: Enolat Anyonlarıyla İlgili Daha Fazla Kimyasal Bilgi

Sahte Bileşikler

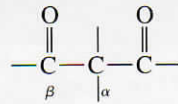
Kimyasal “sahtekar”ların çok önemli rolleri vardır. Biyokimyada doğal bileşikler görünümündeki moleküller bir enzimin fonksiyonunu değiştirerek ya da alıcı bölgesini kapatarak çoğu zaman önemli etkilere neden olurlar. Bir örnek olarak (yukarıdaki şekilde görülen) 5-florourasil verilebilir. Bu bileşik DNA sentezinde kullanılan bir doğal metabolit olan urasili maskeleyerek için kanser tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Timidilat sintaz enzimi, 5-florourasilin doğal bir substrat olduğunu sanarak urasil yerine yanlışlıkla ona etki eder. Bu sahte bileşik enzim içerisine sızdıktan sonra normal mekanizmasını devam ettirir ve timidilat sintaz üzerinde geri dönüşümü olmayan bir hasara yol açar. Bu olay DNA sentezini önler. Daha sonra, “Kendi Kendini Yok Eden Bir Enzim Substratının Kimyası” kısmında sürecin değişik yönlerini incelediğimizde, timidilat sintazın etkinliğinin giderildiği mekanizmanın bir konjuge katılmayı (Micheal katılması benzeri, Altbölüm 17.9B ve 19.9), bir imin ile bir enolatın tepkimesini (Mannich tepkimesi

benzeri, Altbölüm 19.10) ve bir flor atomu tarafından bloke edilmiş E2-türü ayrılma tepkimesini içerdiğini göreceğiz.

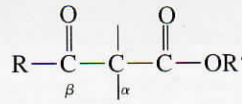
Kimyasal sahtekarlar sentetik eşdeğerleri kadar yararlıdır. Sentetik eşdeğer, bir ürüne katıldığında bir öncü tipten geldiği görünümünü veren bir yapıya sahip reaktiftir. Bu madde bir reaktant olduğunda gerçekten farklı bir yapısal kaynağa sahiptir. Etilasetoasetat ve dietilmalonattan elde edilen anyonlar ile aseton ve asetik asitten elde edilen enolat nükleofilleri sentetik eşdeğerlere iki örnek oluştururlar. Enaminler sentetik eşdeğerlerin diğer bir tipidir. Enaminler alkenil aminlerdir ve tepkimelerde enolat gibi davranırlar. Diğer sentetik eşdeğerler “polarlaşmanın yön değiştirmesini” sağlayarak yanılmaya katılırlar. Ditiyoasetallerden elde edilen karbanyon polarlaşmada yön değişimi sağlamak için kullanılan eşdeğer sentetik maddelere örnektir. Ditiyoasetallerden meydana gelen karbanyonlar elektrofilden çok *nükleofilik* karbonil karbon atomu için kimyasal bir yanılma sağlar. Bu bölümde bütün bu sentetik eşdeğerlerin gizli, bilinmeyen taraflarını açıklayacağız. 5-Florosil kimyasal “sahtekarının” timidilat sintazı nasıl engellediğini göreceğiz.

19.1 Giriş

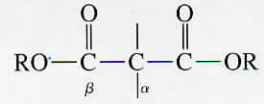
İki karbonil grubu arasında doymuş bir karbon atomu olan bileşiklere ***β*-dikarbonil bileşikleri** denir. Bu bileşikler organik sentezlerde son derece yararlı ve gerekli reaktiflerdir. Bu bölümde *β*-dikarbonil bileşiklerinin bazı elde ediliş yöntemlerini ve önemli tepkimelerini inceleyeceğiz.



***β*-Dikarbonil sistemi**

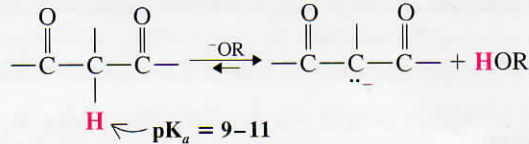


***β*-Keto ester (Altbölüm 19.2)**

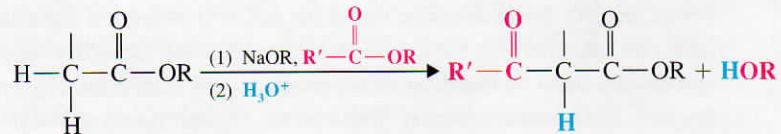


Malonik ester (Altbölüm 19.4)

β-Dikarbonil bileşiklerinin kimyasında, iki karbonil grubu arasındaki karbona bağlı protonların asitliği önemi rol oynar. Bu protonların pK_a değeri 9-11 arasındadır ve enolat oluşturmaları için alkoksit kuvvetinde bir bazla etkileştirilmeleri yeterlidir.

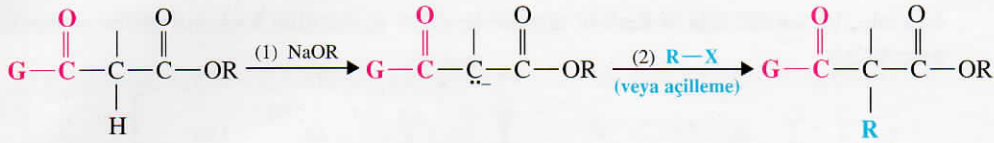


Bu bölümün başında, bu protonların asidik özelliklerinin, *Claisen sentezi* (Altbölüm 19.2) denilen bir tepkime üzerinden *β*-dikarbonil bileşiklerinin sentezine nasıl imkan sağladığını göreceğiz.



Bu bölümde daha sonra *asetoasetik ester sentezlerini* (Altbölüm 19.3) ve *malonik ester sentezlerini* (Altbölüm 19.4) öğreneceğiz. Bu sentezler *β*-dikarbonil bileşiklerinden oluşan enolatların alkillenme ve açılma tepkimelerini içerir.

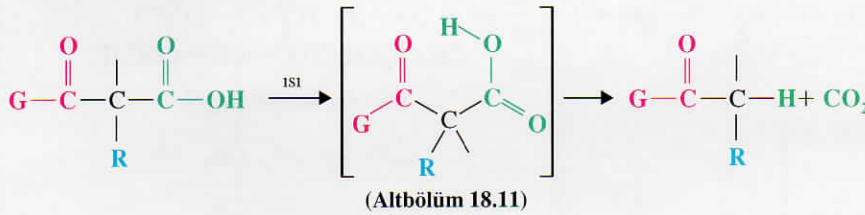
- 19.1 Giriş
- 19.2 Claisen
 - Kondensasyonu: *β*-Keto Esterlerin Sentezi
- 19.3 Aseto Asetik Ester Sentezi: Metil Ketonların (Süstitüe Asetonlar) Sentezi
- 19.4 Malonik Ester Sentezi: Süstitüe Asetik Asitlerin Sentezi
- 19.5 Aktif Hidrojen Bileşiklerinin Daha İleri Tepkimeleri
- 19.6 Ester ve Nitrillerin Doğrudan Alkilenmesi
- 19.7 1,3 Ditiyanların Alkilenmesi
- 19.8 Knoevenagel Kondensasyonu
- 19.9 Michael Katılmaları
- 19.10 Mannich Tepkimesi
- 19.11 Enaminlerin Sentezi: Stork Enamin Tepkimeleri
- 19.12 Barbitüratlar



Asetoasetik ester sentezi, $\text{G} = \text{CH}_3$
 Malonik ester sentezi, $\text{G} = \text{RO}$

Diğer birçok yararlı tepkimeyle benzer türde kimyasal sentezler yapılabilir (Altbölüm 19.5). Bu tür sentezlerden biri de Knoevenagel kondensasyonudur (Altbölüm 19.8).

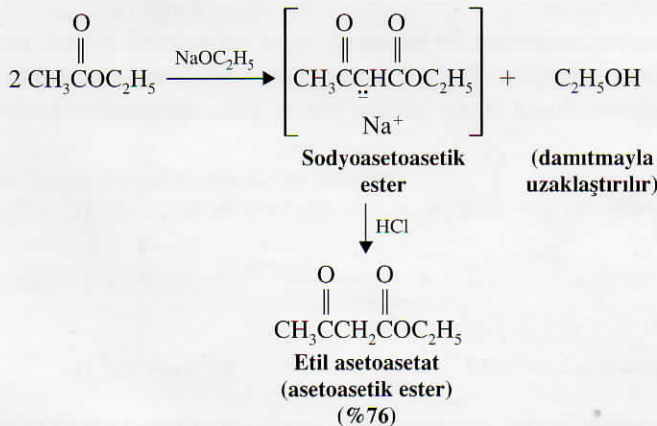
Bu sentezlerde tekrar tekrar ortaya çıkan özelliklerden biri burada anlatacağımız β -keto asitlerin dekarboksilasyonudur:



Altbölüm 18.11’de gördüğümüz gibi bu dekarboksilasyonlar ılımlı şartlarda gerçekleşir ve dekarboksilasyonun kolay oluşu bu bölümde inceleyeceğimiz tepkimeleri çok yararlı kılar. Yukarıdaki tepkimede **G** metil grubu ise sentez sonucu *süstitüe asetonlar* (*metil ketonlar*) elde edilir. Eğer yukarıdaki tepkimede **G** bir karboksilik asitin hidroksil grubu ise (hidroliz basamağından önce bir esterin alkoks grubu olabilir) *süstitüe asetik asitler* elde edilir.

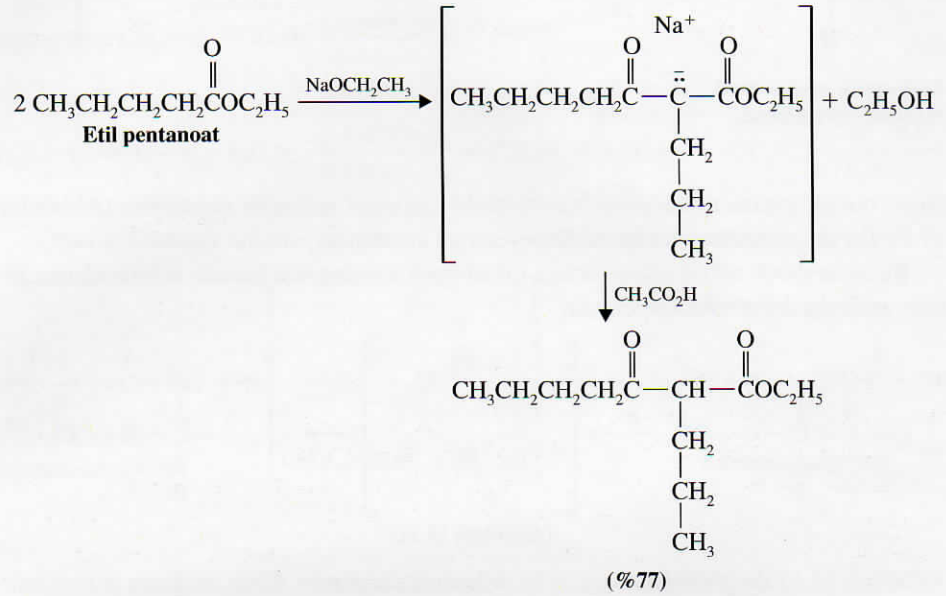
19.2 CLAISEN KONDENSASYONU: β -KETO ESTERLERİN SENTEZİ

Etil asetat, sodyum etoksit ile tepkimeye girdiğinde **kondensasyon tepkimesine** uğrar. Asitlendirmeden sonra ürün bir keto ester, etil asetoasetatır (yaygın olarak *asetoasetik ester* olarak adlandırılır).

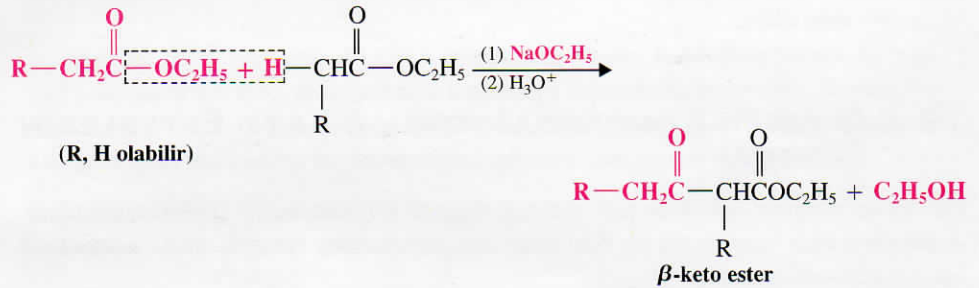


Birçok esterde de gözlenen bu tür kondensasyonlar **Claisen kondensasyonları** olarak bilinir. Aldol kondensasyonunda olduğu gibi (Altbölüm 17.4) Claisen kondensasyonunda da

tepkime, bir molekülün α -karbon atomu ile diğer molekülün karbonil grubu arasında gerçekleşir.

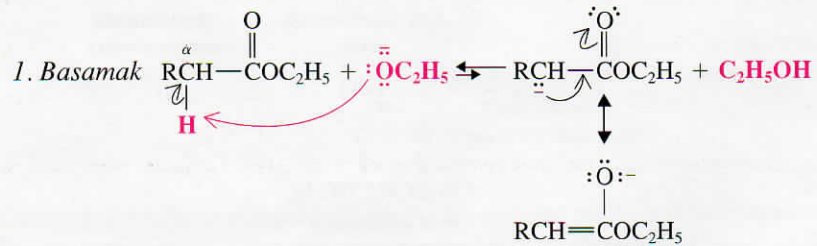


Bu örneklerde net tepkime sonuçlarına baktığımızda kondensasyon içeren her iki tepkimede de esterlerden birinin α -hidrojenini kaybederken diğerinin etoksit iyonu kaybettiğini görürüz, yani



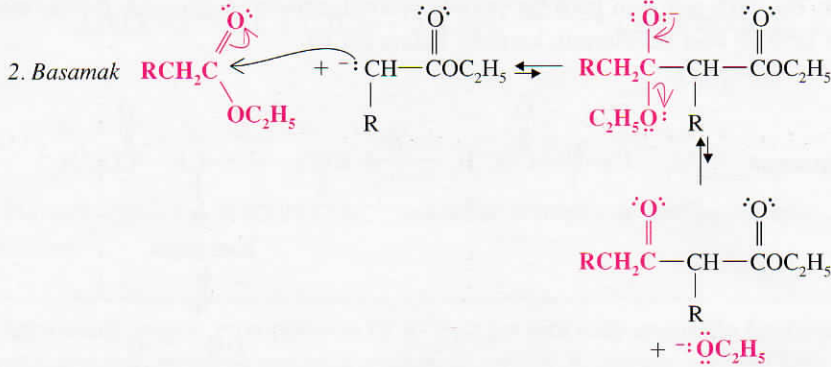
Bunların nasıl olduğunu, mekanizmasını incelersek anlayabiliriz.

Claisen kondensasyonunun ilk basamağı aldol katılmasına benzer. Etoksit anyonu esterin α -protonunu kopartır. Esterin α -protonları aldehit ve ketonlarındaki kadar asidik olmamasına rağmen oluşan enolat anyonu benzer yolla rezonansla kararlı kılınır.



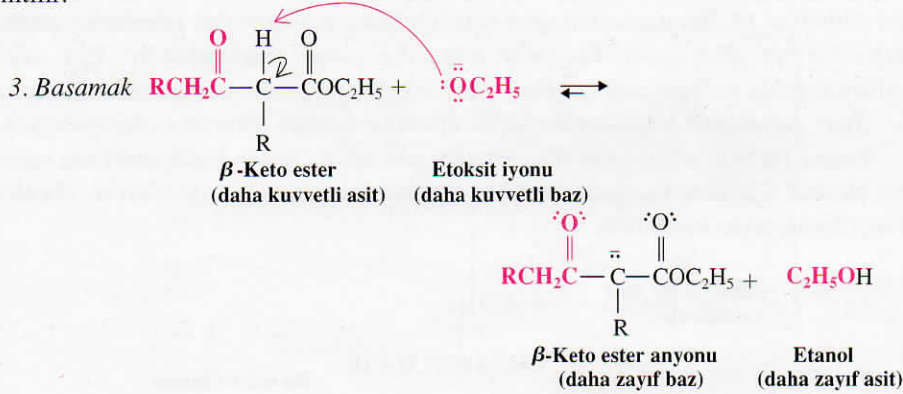
İkinci basamakta, enolat anyonu ikinci ester molekülünün karbonil karbonuna atak yapar. Bu noktada Claisen kondensasyonu ve Aldol katılması *farklılık gösterir*, ve bu farklılık anlaşılabilir boyuttur. Aldol tepkimesinde nükleofilik atak sonucu *katılma*;

Claisen kondensasyonunda ise *katılma – ayrılma* olur.

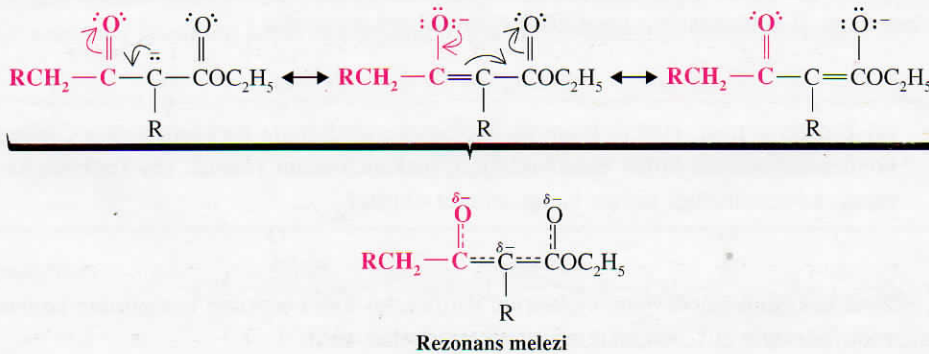


Bu ikinci basamağın ürünleri bir β -keto ester ve bir etoksit iyonu olmasına karşın bu noktaya kadar olan toplam dengenin yönü başlangıç maddeleri lehinedir. Eğer tepkimede bu basamak son basamak olsaydı oldukça az ürün oluşurdu.

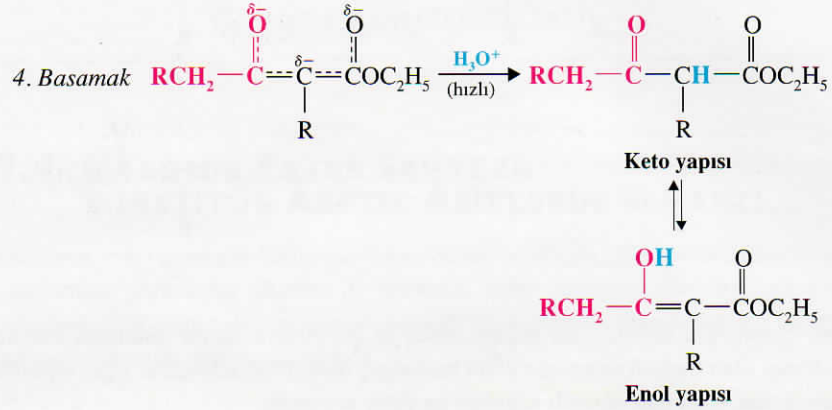
Claisen kondensasyonunun son basamağı etoksit iyonu ve β -ketoesterler arasında meydana gelen bir asit-baz tepkimesidir. *Bu basamak için dengenin yönü ürünler yönündedir* ve ürünler yönüne daha fazla kaydırmak için tepkime ortamından etanol damıtılır.



β -Ketoesterler etanolden daha kuvvetli asittirler. Bunlar, etoksit iyonlarıyla kantitatif olarak tepkimeye girerek etanol ve β -keto esterlerin anyonlarını verirler. (Bu tepkimede denge sağa kayar.) β -Keto esterler normal esterlerden daha fazla asidiktirler, çünkü onların enolat anyonları rezonans ile çok daha fazla kararlı kılınırlar: Enolat iyonlarının negatif yükü iki karbonil grubu arasında dağılır.

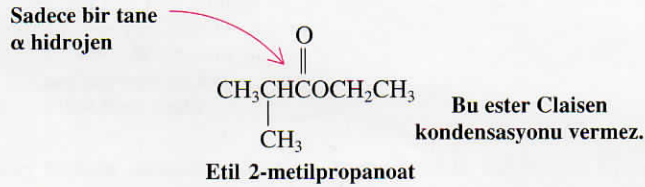


Claisen kondensasyonunun 1–3. basamaklarından sonra tepkime karışımına asit ilave edilir. Bu ilave anyonun hızlı bir şekilde protonlanmasını sağlayarak β -keto esteri, dengede keto ve enol şekillerinin karışımı haline getirir.



Bir ester ve bir alkoksit anyonu arasında bir tepkime yapılmak istendiğinde alkoksit grubu ile esterin alkoksil grubunun aynı alkil grubunu içermesi oldukça önemlidir. Böylece (baz destekli ester hidroliziyle aynı mekanizmayla, alkoksitler ile meydana gelen Altbölüm 18.7B) transesterleşme olasılığı önlenmiş olur. Etil esterler ve metil esterler bu tip sentezlerde en fazla kullanılan ester reaktantlarıdır. Etil esterler kullanıldığında sodyum etoksit, metil esterler kullanıldığında sodyum metoksit kullanılır. (Bazı durumlarda başka bazlar seçilebilir fakat bunları daha sonra tartışacağız.)

Sadece bir tane α -hidrojeni olan esterler genellikle Claisen kondensasyonu vermezler. Normal Claisen kondensasyonu ile tepkime vermeyen esterlere örnek olarak etil 2-metilpropanoatı verebiliriz.

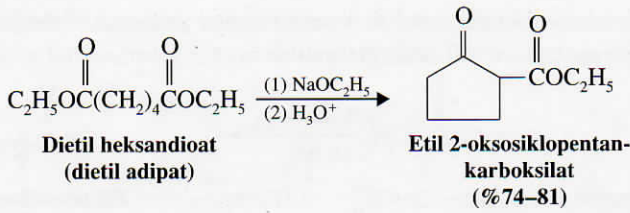


Mekanizma incelendiğinde bu ester niçin Claisen kondensasyonu vermediği anlaşılacaktır. Sadece bir tane α -hidrojeni olan ester üçüncü basamakta artık asidik hidrojeni kalmayacaktır, oysa bu hidrojen üçüncü basamak tepkimesinin gerçekleşmesi için gereklidir. (Altbölüm 19.2 A'da çok kuvvetli bir baz kullanılarak sadece bir α hidrojenli esterlerin β -keto esterlere nasıl dönüştürüldüğünü göreceğiz.)

Problem 19.1

- (a) Etil propanoat, etoksit iyonu ile tepkimeye girdiğinde meydana gelen Claisen kondensasyonunun bütün basamaklarının mekanizmasını yazınız. (b) Tepkime karışımı asitlendirildiği zaman hangi ürünler oluşur?

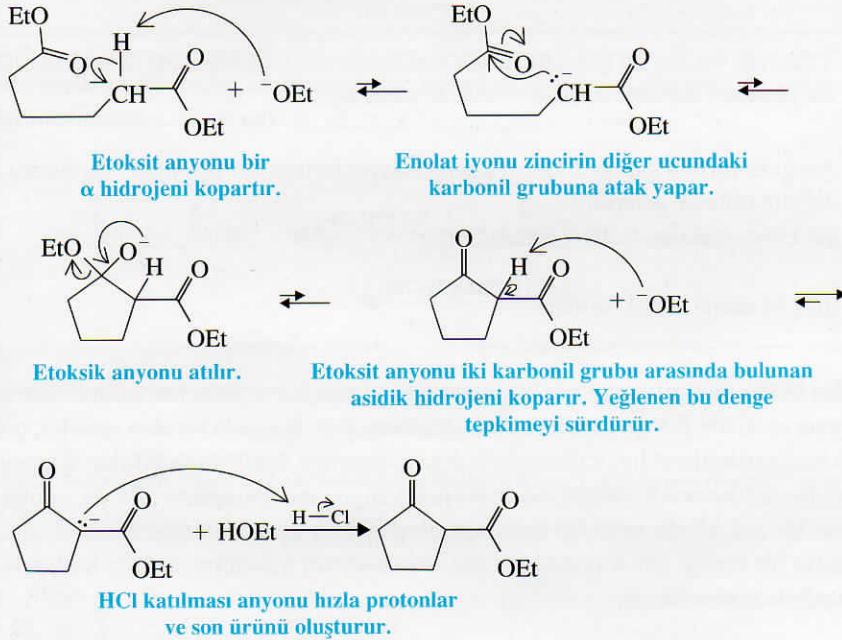
Dietil heksandioat, sodyum etoksit ile ısıtıldıktan sonra tepkime karışımının hemen asitlendirilmesiyle etil-2-oksasiklopentankarboksilatı verir.



Bu tepkime *Dieckmann kondensasyonu* olarak adlandırılır ve molekül içi bir Claisen kondensasyonudur. Kondensasyon için α karbon atomu ve ester grubu aynı molekülden gelmektedir. Genellikle Dieckmann kondensasyonu beş ve altı üyeli halkaların hazırlanmasında oldukça kullanışlıdır.

Tepkimesi İçin Bir Mekanizma

Dieckmann Kondensasyonu



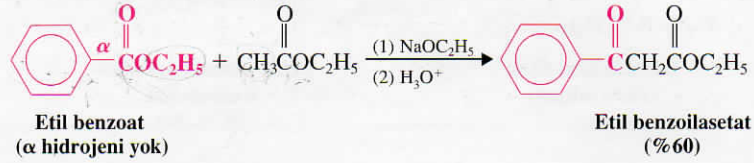
(a) Dietil heptandioatın (dietil pimelat) Dieckmann kondensasyonu sonucu hangi ürünleri elde edersiniz? (b) Dietil pentandioat (dietil gluterat) Dieckmann kondensasyonu vermez, bunun nedenini açıklayınız.

Problem 19.2

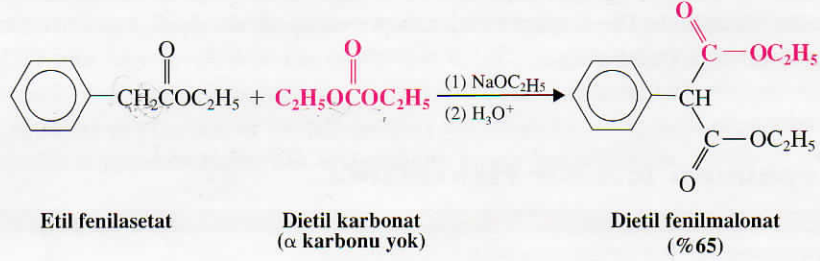
19.2A Çapraz Claisen Kondensasyonu

Çapraz Claisen kondensasyonu (çapraz aldol kondensasyonları gibi) **ester bileşiklerinden birinin α -hidrojeni olmadığı**da gerçekleşir; bu bileşenin α -hidrojeni olmadığından eno-

lat iyonu oluşturamaz ve kendi kendine kondensasyon yapamaz. Örneğin etil benzoat etil asetatla kondenseleşerek etil benzoilasetat verir.

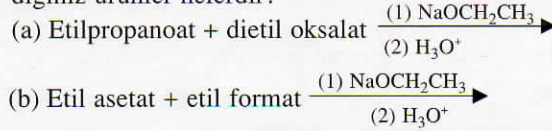


Etil fenilasetat dietil karbonatla kondenseleşerek dietil fenilmalonatı verir.

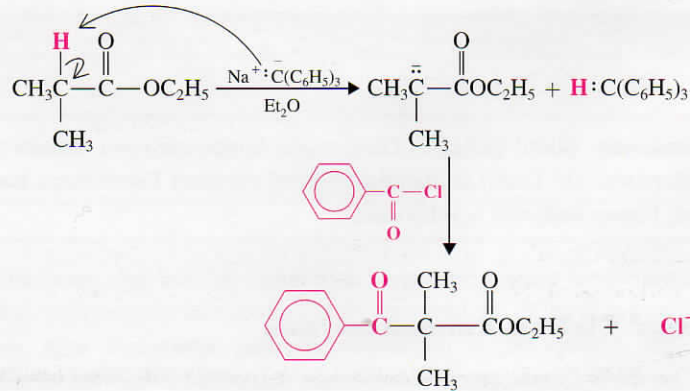


Problem 19.3 ➤ Yukarıda verilen iki çapraz Claisen kondensasyon tepkimesinde ürünlerin oluşumunu gösteren tepkime mekanizmalarını yazınız.

Problem 19.4 ➤ Aşağıda verilen çapraz Claisen kondensasyonlarının her birinden oluşmasını beklediğiniz ürünler nelerdir?



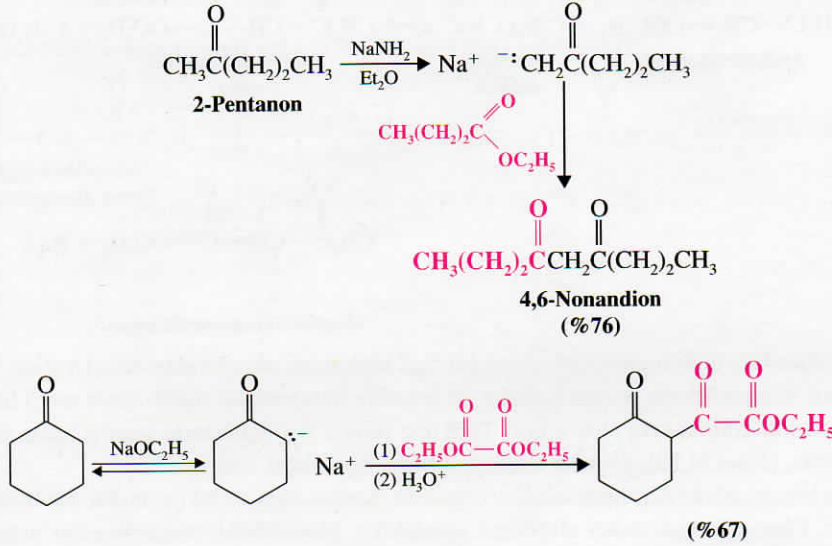
Bu bölümün başlarında gördüğümüz gibi yalnız bir α hidrojen atomu olan esterler sodyum etoksitle β -keto esterlere dönüştürülemezler. Bununla beraber esterler, çok kuvvetli bazların kullanıldığı tepkimelerle β -keto esterlere dönüştürülebilirler. Kuvvetli baz, esteri hemen hemen kantitatif verimle enolat anyonuna dönüştürür. Bu da, enolat anyonunun bir açıl klorür veya bir esterle etkileştirilerek *açılata* dönüştürülmesi sağlar. Bu tekniğin bir örneği çok kuvvetli bir baz olan sodyum trifenilmetanürün kullanılmasıdır ve aşağıda gösterilmiştir.



Etil 2,2-dimetil-3-okso-3-fenilpropanoat

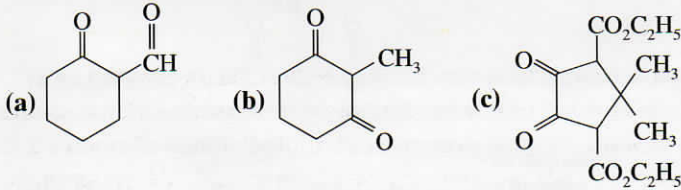
19.2B Diğer Karbanyonların Açılması

Ketonlardan türetilen enolatlar esterlerle Claisen kondensasyonuna benzer şekilde nükleofilik yer değiştirme tepkimesi verirler. Aşağıdaki birinci örnekte ketonla sodyum aminitin tepkimesinde iki anyonun oluşması mümkündür. Ana ürün birincil karbanyondan elde edilen üründür. Birincil α hidrojen ikincil α hidrojenden daha asidiktir.



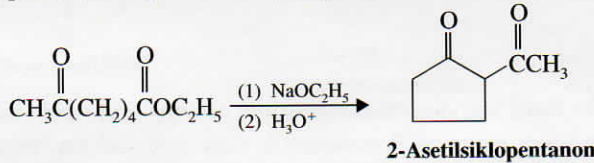
Başlangıç maddeleri olarak esterleri, ketonları, açıl halojenürleri vb. seçerek aşağıdaki bileşikler nasıl sentezlersiniz?

◀ Problem 19.5



Keto esterler Dieckmann kondenseleşmesine benzer halkalanma tepkimeleri verirler. Aşağıdaki tepkimede oluşan ürünü açıklayan bir mekanizma yazınız.

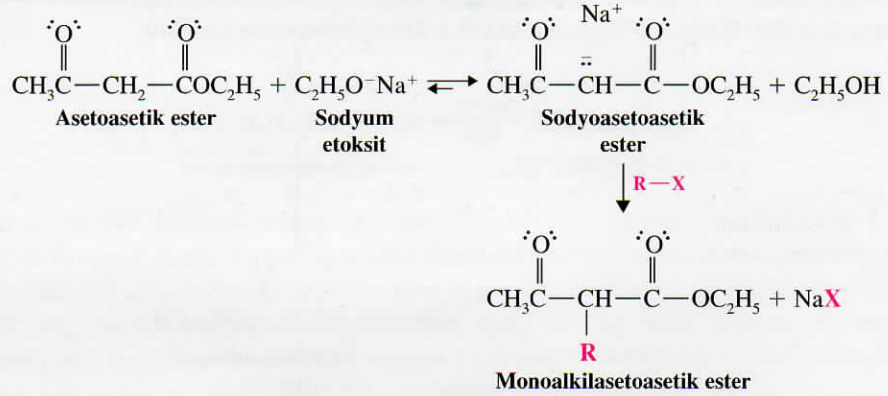
◀ Problem 19.6



19.3 Asetoasetik Ester Sentezi: METİL KETONLARIN (SÜSTITÜE ASETONLAR) SENTEZİ

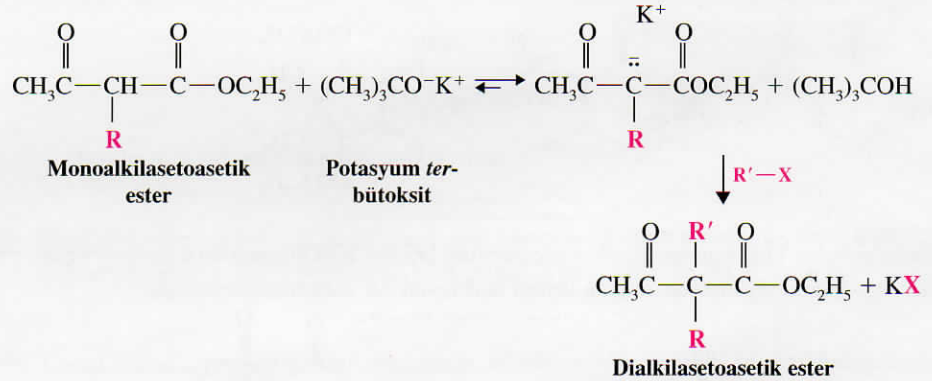
Alt bölüm 19.2'de gördüğümüz gibi etil asetoasetatın (asetoasetik ester) metilen protonları etanolün —OH protonlarından daha asidiktir, çünkü, iki karbonil grubu arasında

bulunurlar. Bu asitlik, baz olarak sodyum etoksit kullanılarak etil asetoasetatın oldukça kararlı olan enolat anyonuna dönüştürülebileceği anlamına gelir. Daha sonra nükleofilik enolat anyonu bir alkil halojenürle etkileştirilerek alkilleme tepkimesi gerçekleştirilir. Bu sentez **asetoasetik ester sentezi** olarak adlandırılır.

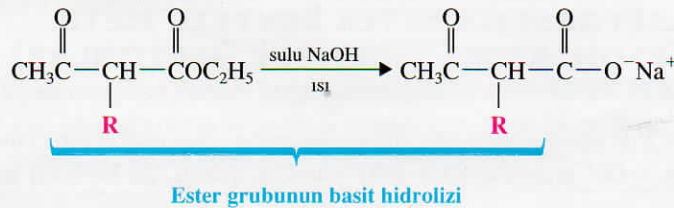


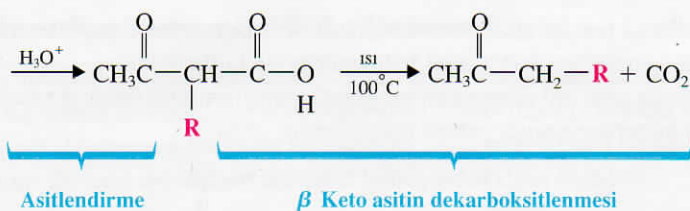
Yukarıdaki tepkimedeki alkilleme bir $\text{S}_\text{N}2$ tepkimesi olduğundan en iyi verim, birincil alkil halojenürlerin (birincil alilik ve benzik halojenürler dahil) veya metil halojenürlerin kullanılmasıyla elde edilir. Tepkime ikincil halojenürlerle yapıldığında verimi düşüktür. Üçüncül halojenürler sadece ayrılma tepkimesi verirler.

Yukarıda gösterilen monoalkilasetoasetik esterin hâlâ oldukça asidik bir hidrojeni vardır. Eğer istenirse ikinci alkilleme yapılabilir. Monoalkilasetoasetik ester asetoasetik esterden daha az asidik (niçin?) olduğu için ikinci alkilleme yapılmak istendiğinde etoksit iyonundan daha kuvvetli baz kullanmak gereklidir. Yaygın olarak potasyum *ter*-bütoksit kullanılır, çünkü sodyum etoksitten daha kuvvetli bazdır. Potasyum *ter*-bütoksitin hacimli bir grup olması nedeniyle transesterleşme tepkimesi meydana gelmez.

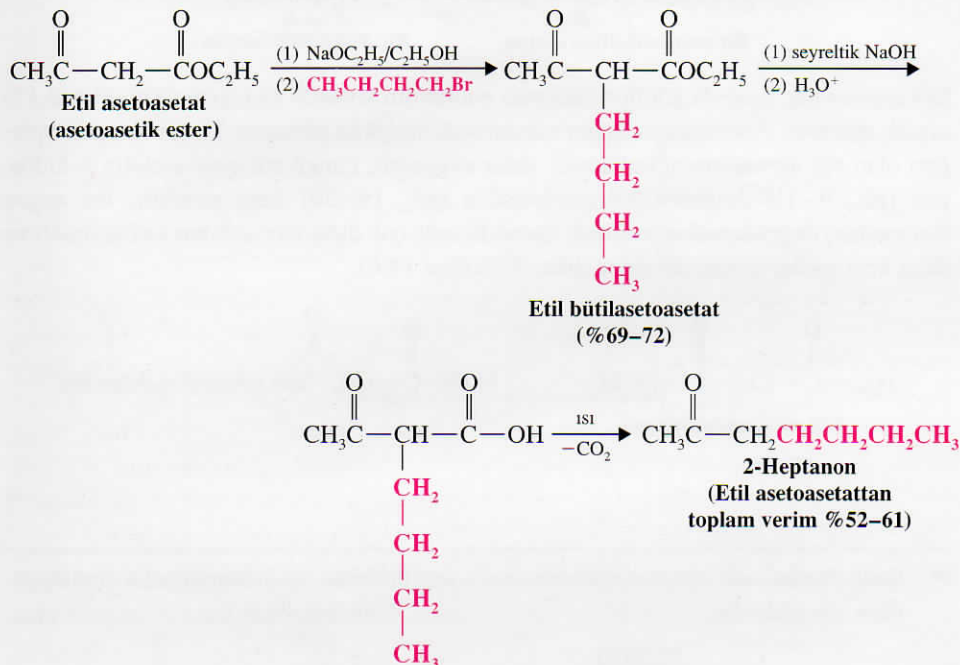


Monosüstitüe metil ketonun (monosüstitüe aseton) sentezinde sadece bir alkilleme yapılır. Daha sonra mono alkil asetoasetik ester sulu sodyum veya potasyum hidroksit kullanılarak hidroliz edilir. Karışımın daha sonra asitlendirilmesiyle bir alkil asetoasetik asit oluşur ve bu β -keto asitin 100°C 'a ısıtılmasıyla dekarboksilasyon gerçekleşir (Altbölüm 18.11).

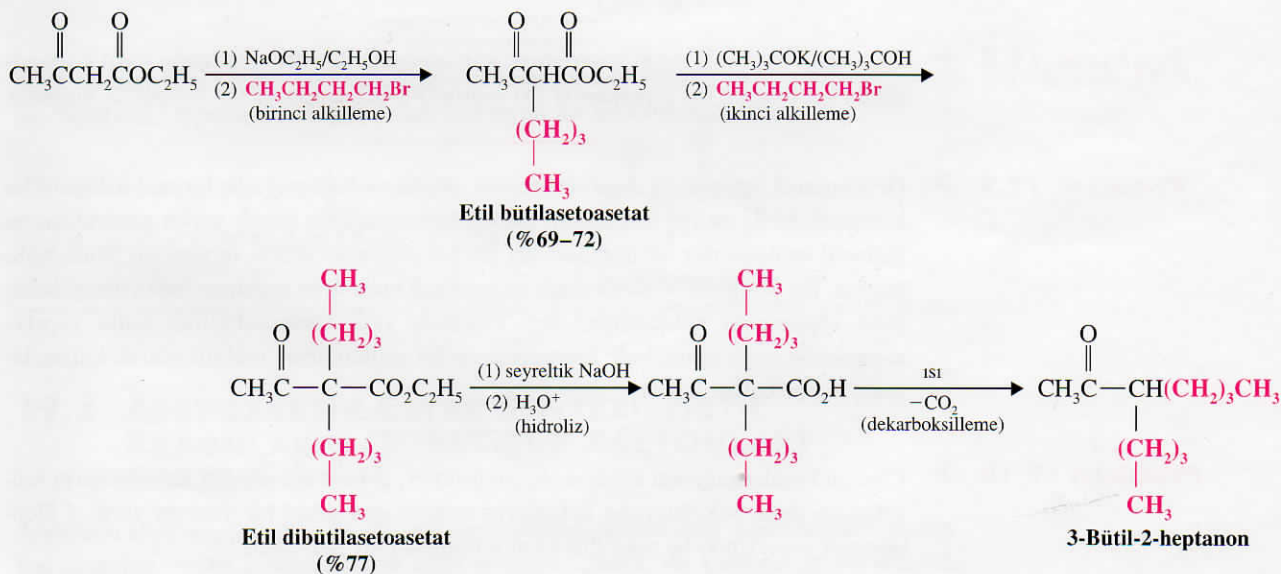




Aşağıdaki 2-heptanonun sentezi bunun için özel bir örnektir:

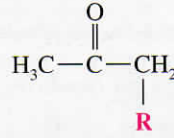


Eğer amacımız disüstitüe aseton elde etmekse, birbirini izleyen iki alkillemeden sonra ürünü, dialkilasetoasetik ester, hidroliz eder daha sonra da oluşan dialkilasetoasetik asiti dekarboksile ederiz. 3-Bütül-2-heptanonun sentezi bu işleme örnek olarak verilebilir.

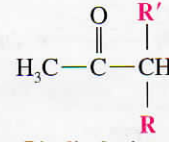


Verilen örnekteki her iki alkillemenin aynı alkil halojenürlerle yapılmış olmasına rağmen sentezde gerekliyse farklı alkil halojenürler de kullanılabilir.

Gördüğümüz gibi, etil asetoasetat aşağıdaki genel formüllü süstitüe asetonların (metil ketonlar) hazırlanmasında yararlı reaktiflerdir.

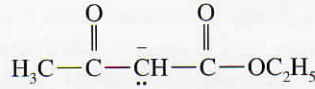


Bir monosüstitüe aseton

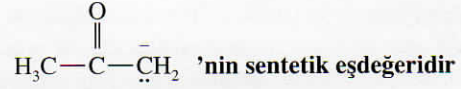


Bir disüstitüe aseton

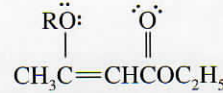
Etil asetoasetat, aşağıda görülen asetonun enolatının **sentetik eşdeğeri** (Altbölüm 8.17) olarak davranır. Asetonun enolatını oluşturmak mümkün olmasına karşın sentetik eşdeğeri olan etil asetoasetatın kullanımı daha uygundur, çünkü etil asetoasetatın α -hidrojeni (pK_a 9–11) asetonun hidrojenlerinden (pK_a 19–20) daha asidiktir. Bu anyon (asetondan) doğrudan oluşturulmak istenildiğinde çok daha kuvvetli baz kullanılmalı ve daha özel şartlar uygulanmalıdır (bkz. Altbölüm 19.6).



Etil asetoasetat anyonu



Problem 19.7 ➤ Sodyoasetoasetik esterin alkillenmesinin yan ürünleri, aşağıdaki genel formülle verilen bileşiklerdir.



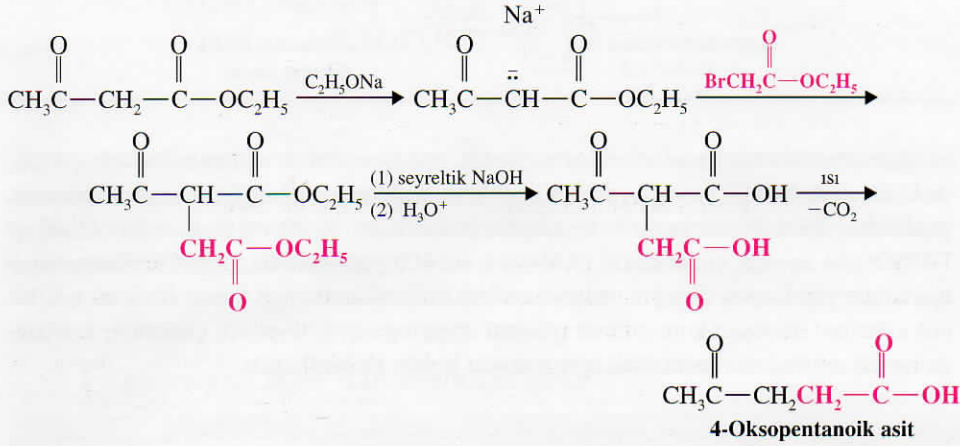
Bunların nasıl oluştuklarını açıklayınız.

Problem 19.8 ➤ Aşağıdaki her bir bileşiği hazırlamak için asetoasetik ester sentezinin nasıl kullanıldığını gösteriniz: (a) 2-pentanon (b) 3-propil-2-hekzanon ve (c) 4-fenil-2-bütanon.

Problem 19.9 ➤ Genel olarak asetoasetik ester sentezinde, alkilleme basamağında birincil halojenürler kullanıldığında en iyi verim olur, ikincil halojenürlerle düşük verim gerçekleşir ve üçüncül halojenürler ise uygulamada hiç bir alkilleme ürünü vermez (a) Bunu açıklayınız. (b) Sodyoasetoasetik ester ve *ter*-bütill bromürün tepkimesinden hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz? (c) Yukarıda yeni tanımladığımız yolla yapılan asetoasetik ester sentezinde bromobenzen bir arillendirme reaktifi olarak kullanılmaz. Niçin kullanılamaz?

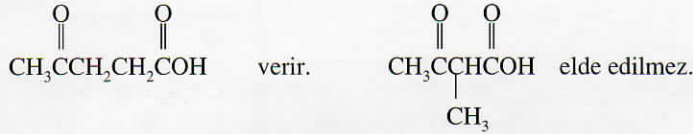
Problem 19.10 ➤ Claisen kondensasyonu sonucu oluşan ürünler, β -keto esterlerdir. Bu ürünlerin hidrolizi ve dekarboksilasyonu ketonların sentezi için genel bir yöntem verir. 4-Hep-tanonun sentezinde bu tekniğin nasıl kullanıldığını gösteriniz?

Asetoasetik ester sentezleri, halo esterler ve haloketonlar kullanılarak da yapılabilir. α -Halo esterlerin kullanılması γ -keto asitlerin eldesinde elverişli bir sentez sağlar.



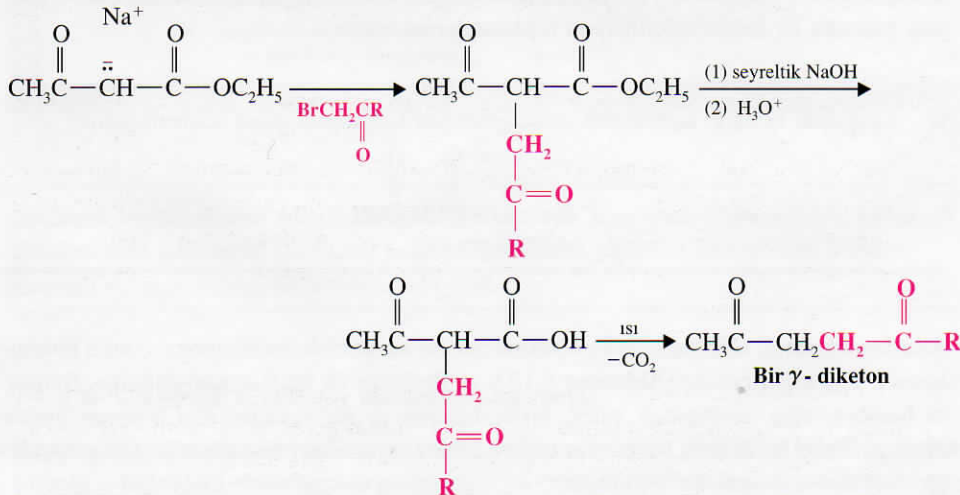
Yukarıda verilen keto asidin sentezinde elde edilen dikarboksilik asit özel bir şekilde dekarboksilasyona uğrayarak

Problem 19.11

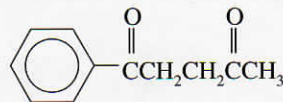


Bu sonucu açıklayınız.

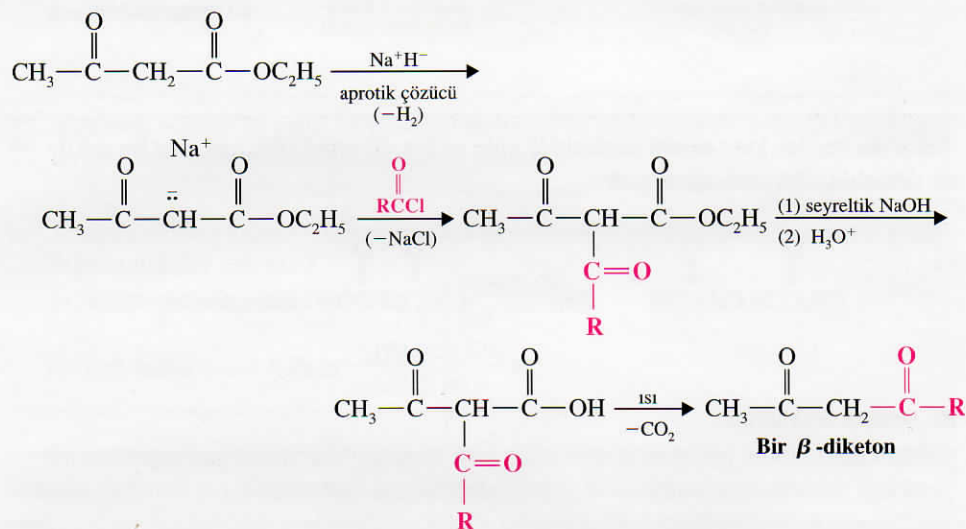
Asetoasetik ester sentezinde α -halo ketonların kullanılması γ -diketonların eldesi için genel bir yöntem sağlar:



Problem 19.12 ➤ Aşağıdaki bileşiği hazırlamak için asetoasetik ester sentezini nasıl kullanırsınız?

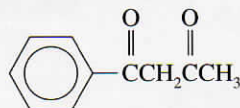


Asetoasetik esterden elde edilen anyonlar, açıl klorür veya açıl anhidritlerle etkileştirildiklerinde bir açılleme gerçekleşir. Açılleme tepkimeleri etanol içerisinde yapılamaz, çünkü her iki açılleme reaktifi de alkollerle etkileşir. Açılleme tepkimeleri DMF ve DMSO gibi aprotik çözücülerle (Alt bölüm 6.14C) yapılmalıdır. (Eğer tepkime etanol içerisinde yapılsaydı, örneğin sodyum etoksit kullanılsaydı, açıl klorür hızlı bir şekilde etil esterlere dönüşecek ve etoksit iyonları nötrleşecekti.) Aprotik çözücüler içerisinde enolat anyonunu oluşturmak için sodyum hidrür kullanılabilir.

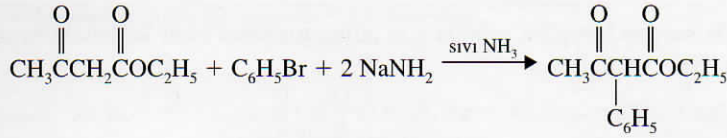


β -Dikarbonil bileşiklerinin elde edilmesinde Claissen kondensasyonu dışında kullanılabilen başka bir yöntem de asetoasetik esterlerin açıllemesini, bunu izleyen hidroliz ve dekarboksilasyon tepkimelerini içerir.

Problem 19.13 ➤ Aşağıdaki bileşiği asetoasetik ester sentezini kullanarak nasıl sentezlersiniz?



Asetoasetik ester, alkilleme tepkimelerine benzer bir şekilde fenillenmez, çünkü bromobenzen $\text{S}_{\text{N}}2$ tepkimesine [Alt bölüm 6.15A ve Problem 19.9(c)] uygun değildir. Bununla beraber, eğer asetoasetik ester, bromobenzen ve iki eşdeğer mol sodyum amitle etkileştirilirse fenilleme, bir *benzin mekanizması* üzerinden (Alt bölüm 21.11) gerçekleşir. Net tepkime aşağıda verilmiştir:

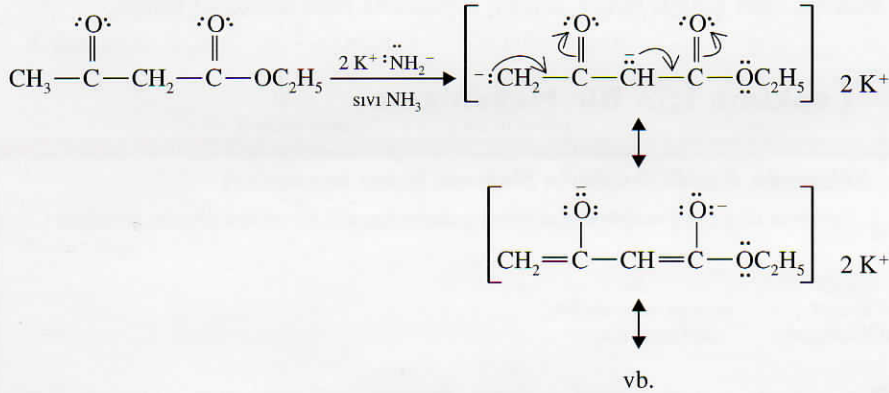


Malonik esterler $\left(\text{ROCCH}_2\text{COR} \right)$ de benzer yöntemlerle fenillenebilirler.

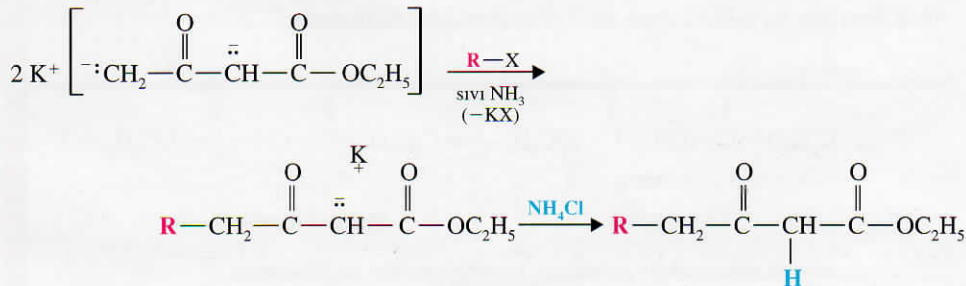
(a) Asetoasetik esterin bromobenzen ve iki eşdeğer mol sodyum amitle fenillenmesi mekanizmasını basamak basamak gösteriniz. (Niçin iki eşdeğer sodyum amit gerekir?) (b) Fenillenmiş asetasetik esterin hidrolizi ve dekarboksilasyonu sonucu hangi ürünü elde etmeyi beklersiniz? (c) Fenilasetik asiti malonik esterden nasıl hazırlarsınız?

Problem 19.14

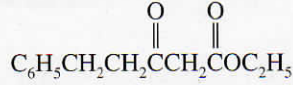
Asetoasetik ester sentezinin diğer bir şekli, sıvı amonyak içerisinde potasyum amit gibi çok kuvvetli bir baz kullanılarak bir asetasetik esterin rezonans kararlı *dianyonu*-na dönüştürülmesini içerir.



Bu dianyon, bir mol birincil (veya metil) halojenürle etkileştirildiğinde iç tarafta bulunan karbondan daha çok uçta bulunan karbonda alkillenme gerçekleşir. Bu alkilleme tepkimesinin bu şekilde yönlendirilmesi, uçtaki karbonyonun daha kuvvetli bazik (ve dolayısıyla daha fazla nükleofilik) özellik göstermesinden kaynaklanır. Bu karbanyon daha baziktir, çünkü sadece bitişik bir karbonil grubu tarafından kararlı kılınır. Monoalkilleme meydana geldikten sonra anyon, amonyum klorür ilavesiyle protonlanabilir.

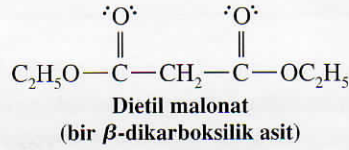


Problem 19.15 ➤ Aşağıda verilen bileşiğin sentezi için etilasetoasetatı nasıl kullanabileceğinizi gösteriniz.



19.4 MALONİK ESTER SENTEZİ: SÜBSTİTÜE ASETİK ASİTLERİN SENTEZİ

Asetoasetik ester sentezini tamamlayan ve *mono ve disübstitüe asetik asitlerin* sentezinde kullanılan yararlı bir yöntem de **malonik ester sentezleridir**. Başlangıç maddesi β -dikarboksilik asidin diesteridir ve malonik ester olarak adlandırılır. En yaygın kullanılan malonik ester dietil malonattır.

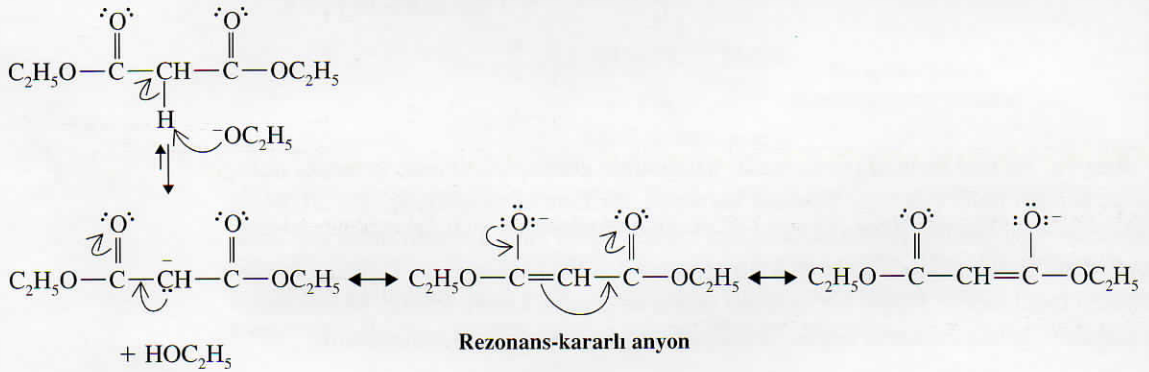


Malonik ester sentezi birçok yönden asetoasetik ester sentezine benzer.

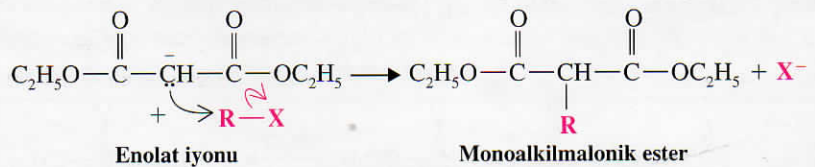
Tepkime İçin Bir Mekanizma

Sübstitüe Asetik Asitlerin Malonik Ester Sentezleri

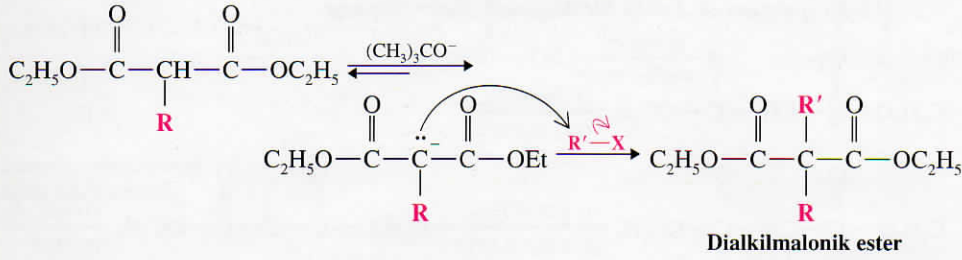
1. Basamak Başlangıç maddesi olan dietil malonat kararlı bir enolat anyonu oluşturur:



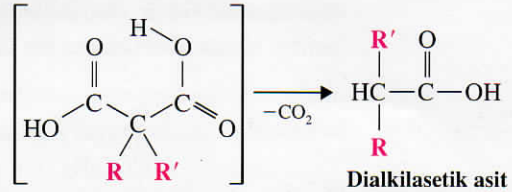
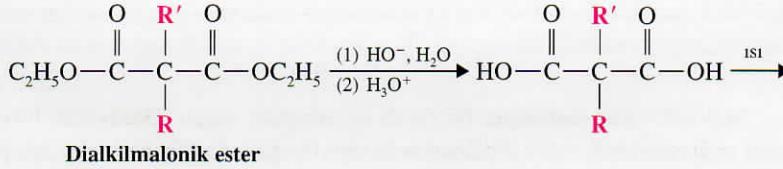
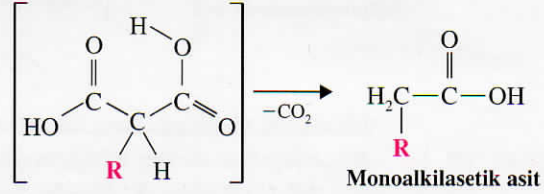
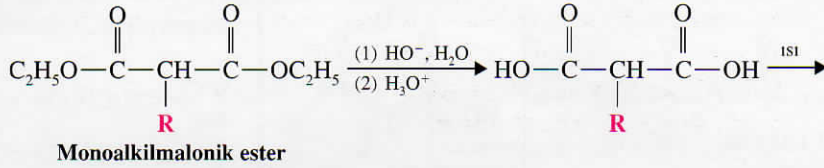
2. Basamak Bu enolat anyonu bir $\text{S}_{\text{N}}2$ tepkimesiyle alkilenebilir,



ve eğer sentezimizde gerekliyse, bu ürün yeniden alkilenebilir:

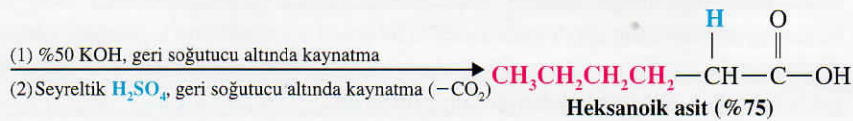
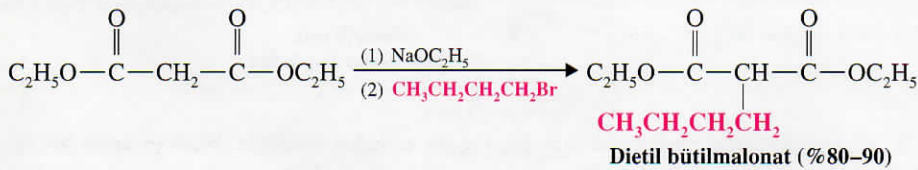


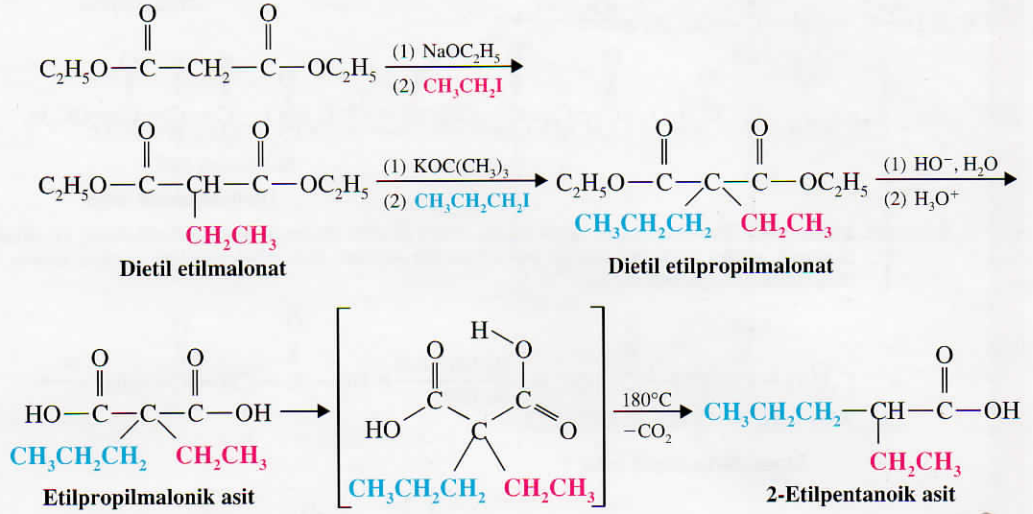
3. Basamak Mono veya dialkilmalonik ester mono- veya dialkil malonik asite hidrolizlenir ve sübstitüe malonik asitler hızlı bir şekilde dekarboksile olurlar. Dekarboksilasyon sonucu mono- veya disübstitüe asetik asit oluşur.



Malonik ester senteziyle ilgili iki özel örnek, heksanoik asit ve 2-etilpentanoik asitin aşağıda verilen sentezleridir.

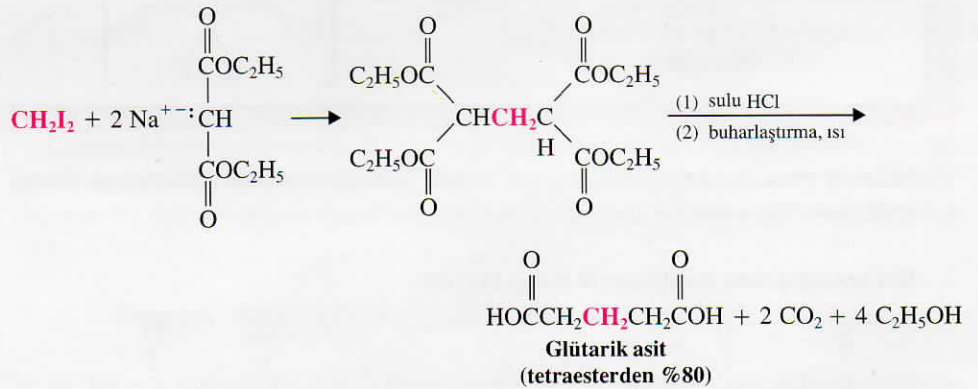
Heksanoik Asitin Bir Malonik Ester Sentezi



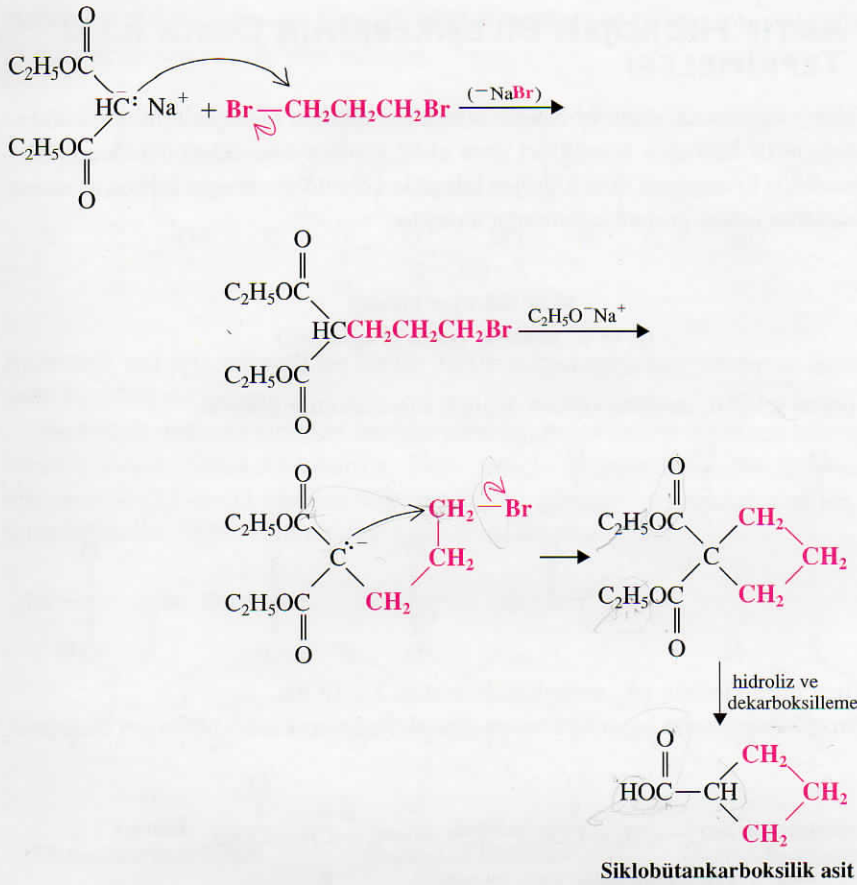
2-Etilpentanoik Asitin bir Malonik Ester Sentezi

Problem 19.16 ➤ Aşağıdaki her bir bileşiğin malonik ester sentezindeki bütün basamaklarını gösteriniz. (a) Pentanoik asit, (b) 2-metilpentanoik asit, ve (c) 4-metilpentanoik asit.

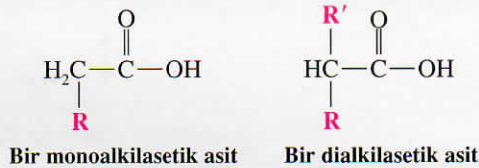
Malonik ester sentezinin iki farklı uygulaması vardır. Bunlardan birinde iki eşdeğer mol sodyomalonik ester dihaloalkanla tepkimeye sokulur. Birbirini izleyen alkilemeler bir tetraester verir. Tetraesterlerin hidroliz ve dekarboksilasyonu sonucu dikarboksilik asitler oluşur. Bu senteze bir örnek olarak glütarik asit sentezi verilebilir.



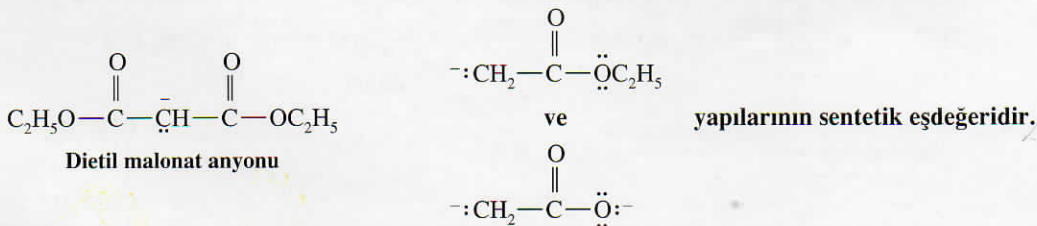
İkinci uygulamada; sodyomalonik esterin bir eşdeğer molüyle dihaloalkanın bir eşdeğer molü tepkimeye sokulur. Bu tepkime sonucu haloalkilmalonik ester oluşur. Bunun sodyum etoksitle etkileştirilmesiyle molekül içi alkileme tepkimesi gerçekleşir. Bu yöntemle 3-, 4-, 5-, ve 6- üyeli halkalar elde edilebilir. Bu tür senteze örnek olarak siklobütankarboksilik asit sentezini verebiliriz.



Daha önce gördüğümüz gibi malonik ester sentezleri mono ve dialkil asetoasetik asitlerin elde edilmesinde yararlı bir yöntemdir.



Bu yüzden, malonik ester sentezi bize asetik asitin bir ester enolatının veya asetik asit dianyonunun sentetik eşdeğerini sağlar. Bu gibi anyonların doğrudan oluşumu da mümkündür (Alt bölüm 19.6) fakat dietil malonatın α hidrojenlerinin daha kolay uzaklaştırılması sebebiyle sentetik eşdeğer olarak dietil malonatın kullanılması daha uygundur.



Özel konu D'de bu anyonların biyosentetik eşdeğerlerini göreceğiz.

19.5 AKTİF HİDROJEN BİLEŞİKLERİNİN DAHA İLERİ TEPKİMLERİ

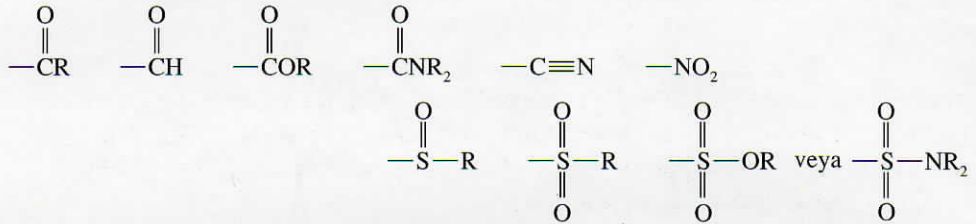
Malonik ester, asetoasetik ester ve benzer bileşikler, metilen hidrojenlerinin asitiliklerinden dolayı **aktif hidrojen bileşikleri** veya **aktif metilen bileşikleri** olarak adlandırılırlar. Genellikle konuşmada aktif hidrojen bileşikleri denildiğinde aynı karbon atomuna bağlı iki elektron çeken grubun bulunduğu anlaşılır.



Aktif hidrojen bileşiği

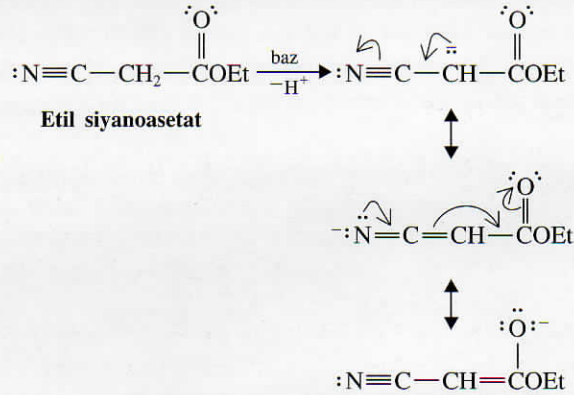
(Z ve Z' elektron çeken gruplardır.)

Elektron çeken gruplar, aşağıda verilen değişik süstitüentler olabilir:

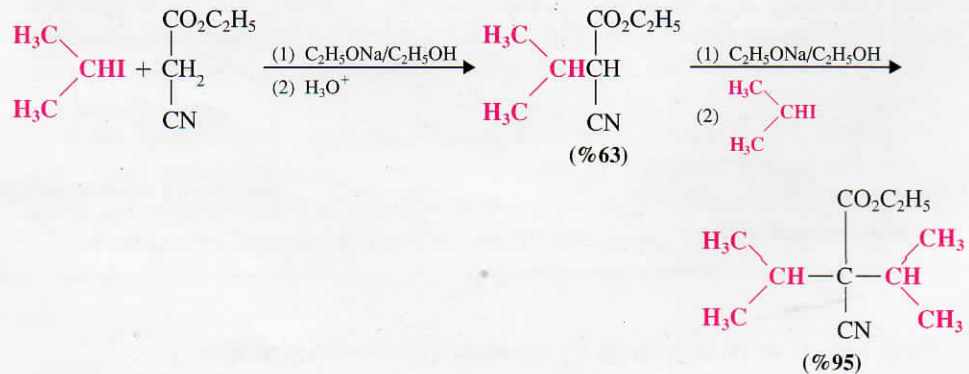


Aktif metilen bileşiklerinin pK_a değerlerinin aralığı 3 – 13'tür.

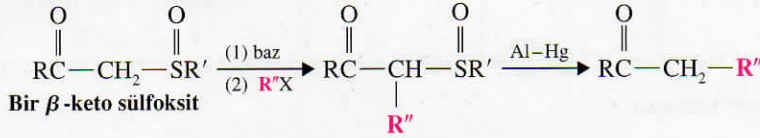
Örneğin etilsiyanoasetat bazla tepkimeye girerek rezonans kararlı bir anyon oluşturur.



Etilsiyanoasetat anyonları da alkillenebilir. Bu anyonlar, izopropil iyodür ile dialkिलenebilirler, örneğin;



Ketonların elde edilmesinde bir başka yol aktif hidrojen bileşiği olarak β -keto sülfoksit kullanımıdır



β -Keto sülfoksitler ilk olarak anyona dönüştürülürler ve daha sonra bu anyon alkillenir. Bu basamaktaki ürünün alüminyum amalgam (Al-Hg) ile etkileştirilmesi sonucu karbon-kükürt bağı kırılır ve yüksek verimle keton oluşur.

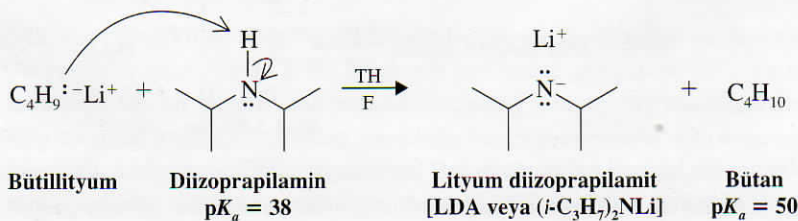
Antiepileptik ilaç olan valproik asit, 2-propilpentanoik asittir (sodyum tuzu olarak kullanılır). Valproik asitin bir ticari sentezi etilsiyano asetatla başlar. Bu sentezin sondan bir önceki basamağında dekarboksilasyon olur ve son basamakta nitrilin hidrolizi gerçekleşir. Bu sentezi gösteriniz.

Problem 19.17

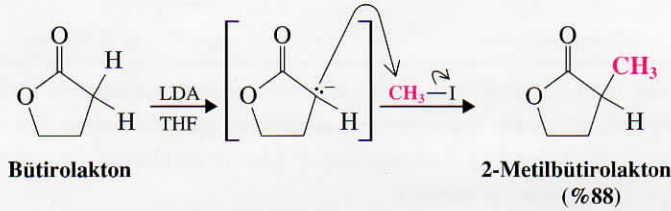
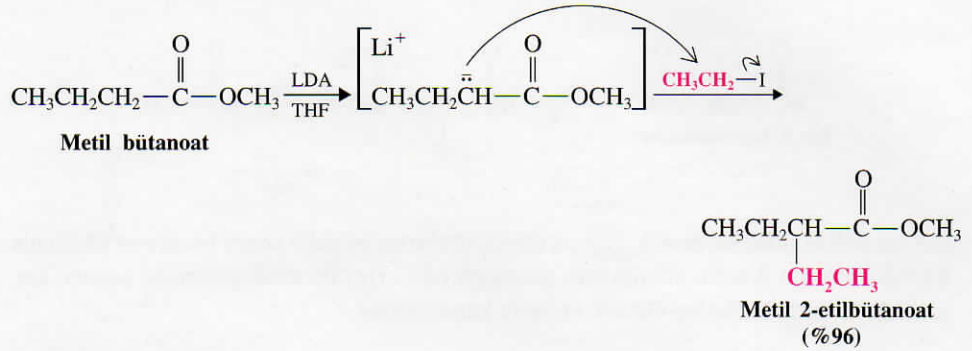
19.6 ESTER VE NİTRİLLERİN DOĞRUDAN ALKİLLENMESİ

Altbölümler 19.3 – 19.5'te gördüğümüz gibi, β -keto esterleri ve diğer aktif hidrojen bileşiklerini alkillenmek oldukça kolaydır. İki elektron çeken grup arasında bulunan karbon atomundaki hidrojenler oldukça asidiktirler ve etoksit iyonu gibi bir bazla kolayca uzaklaştırılırlar. Aynı zamanda, esterler ve nitrillerin de β -keto grubu içermemelerine rağmen alkillenmeleri mümkündür. Bunun yapılması için daha kuvvetli bir baz kullanılmalıdır. Esterler veya nitriller hızlı bir şekilde kendi enolat anyonlarına dönüşecekler ve böylece, ester veya nitrilin tamamının Claisen kondensasyonuna uğramadan kendi enolatlarına dönüşümü sağlanacaktır. Ayrıca, nitril grubunun karbonuyla veya esterin karbonil karbonuyla tepkimeye girmesini engelleyecek yeterlikte hacimli bir baz kullanılmalıdır. Örneğin böyle bir baz lityumdiizopropilamittir (LDA).

Lityum diizopropilamit, çok zayıf bir asit olan diizopropilaminin ($pK_a = 38$) konjuge bazı olduğundan çok kuvvetli bir bazdır. Lityum diizopropilamit, diizopropilaminin bütillityumla tepkimesi sonucu oluşur. LDA'nın bir baz olarak kullanıldığı tepkimelerde çözücü olarak tetrahidrofuran (THF) ve 1,2-dimetiloksietan (DME) gibi eterler kullanılır. (Diğer sentezlerde LDA'nın kullanımı Altbölüm 17.7'de açıklanmıştır.)

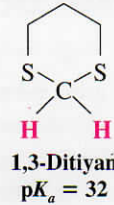


Esterlerin **doğrudan alkillenmesi** ile ilgili örnekler aşağıda gösterilmiştir: İkinci örnekteki ester bir laktondur (Alt bölüm 18.7C).

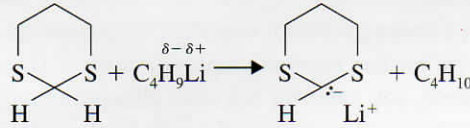


19.7 1,3-DİTİYANLARIN ALKİLENMESİ

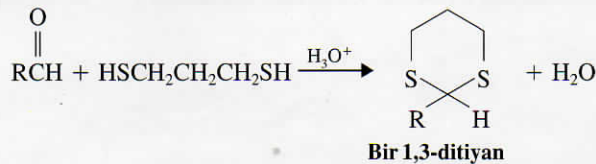
1,3-Ditiyanın aynı karbon atomuna iki kükürt atomunun bağlanması, o karbon üzerindeki hidrojen atomlarının birçok alkil karbon atomundaki hidrojenlere göre daha asidik ($\text{p}K_a = 32$) olmasına neden olur.



Çünkü, kükürt atomları kolayca polarlanır ve negatif yüklü anyonun kararlı kılınmasına yardım edebilir. Genel olarak bütillityum gibi kuvvetli bazlar ditiyanı anyonuna dönüştürmek için kullanılır.

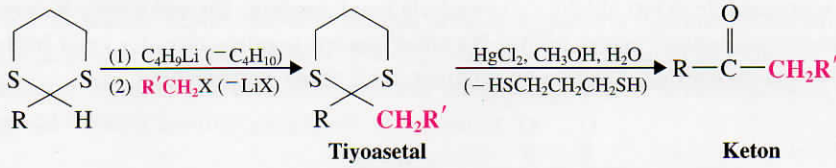


1,3-Ditiyanlar tiyoasetallerdir (bkz. Alt bölüm 16.7C). Ditiyanlar bir aldehit ile 1,3-propanditiyolün, eser miktarda asit varlığında, etkileştirilmesiyle elde edilirler.

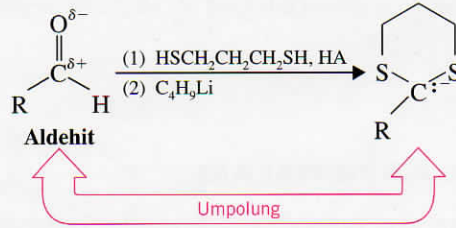


1,3-Ditiyanın bir birincil halojenürle $\text{S}_\text{N}2$ tepkimeyle alkillenmesi ve daha sonra ürünün (tiyoasetal) hidrolizi, aldehitin bir ketona dönüştürülmesi için bir yöntem sağlar.

Hidroliz, genellikle HgCl_2 kullanılarak ya metanol içerisinde ya da sulu asetonitril içerisinde gerçekleştirilir.



Bu ditiyan sentezinde, bir aldehitin olağan bir tepkimesinin tersinin gerçekleştiğine dikkat ediniz. Normal olarak bir aldehitin karbonil karbon atomu kısmî pozitifdir; elektrofilik olarak davranır ve nükleofillerle tepkime verir. Aldehit, 1,3-ditiyana çevrilip bütililyum ile etkileştirildiğinde aynı karbon atomu negatif yüklenir ve elektrofillerle tepkimeye girer. Karbonil karbonunda polarlaşmanın bu şekilde değişmesi **umpolung** (Almanca'da **polarlaşmanın tersine dönmesi**) olarak adlandırılır. Böylece 1,3-ditiyan anyonu bir anyonik karbonun sentetik eşdeğeri durumuna gelir.

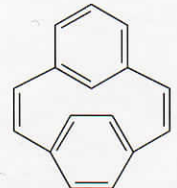
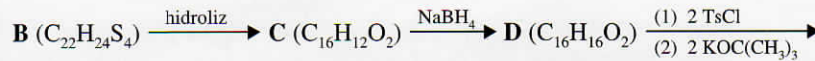
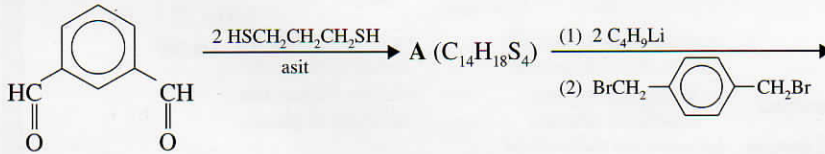


1,3-Ditiyanın sentetik kullanımı E. J. Corey ve D. Seebach tarafından gerçekleştirilmiştir ve **Corey-Seebach yöntemi** olarak adlandırılır.

(a) 1,3-Ditiyanın kendisini elde etmek için hangi aldehiti kullanırsınız? (b) Bir 1,3-ditiyanı bir ara ürün gibi kullanarak $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHO}$ 'yu nasıl sentezlersiniz? (c) Benzaldehiti asetofenona nasıl dönüştürsünüz? ◀ **Problem 19.18**

Corey-Seebach yöntemi $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{R}'$ yapısındaki moleküllerin sentezinde de kullanılabilir. Bu nasıl yapılabilir? ◀ **Problem 19.19**

(a) Corey-Seebach yöntemi aşağıda verilen, oldukça gergin yapıli metaparasiklofan olarak adlandırılan bir molekülün eldesinde kullanılmıştır. **A-D** ara ürünlerinin yapıları nedir? ◀ **Problem 19.20**

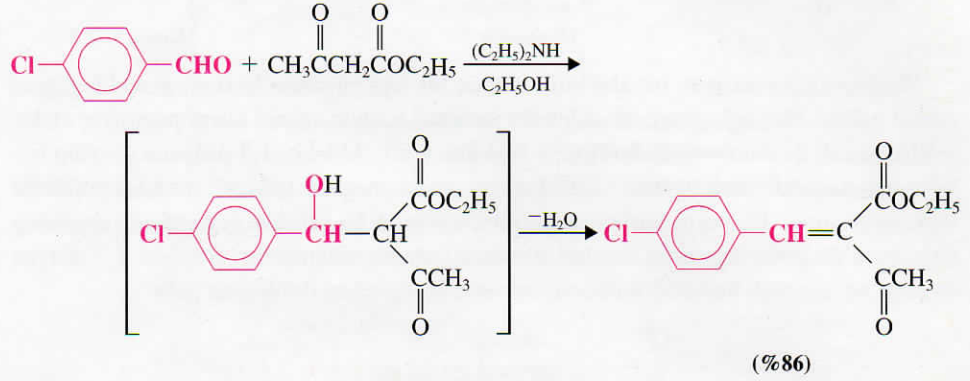


Bir metaparasiklofan

(b) **B** bileşiği aşırı miktarda Raney Ni ile etkileştirildiğinde hangi bileşik elde edilir?

19.8 KNOEVENAGEL KONDENSASYONU

Aktif hidrojen bileşikleri aldehit ve ketonlarla kondenseleşir. Bu tepkimeler **Knoevenagel kondensasyonları** olarak bilinir. Bu aldol benzeri kondensasyonlar zayıf bazlar tarafından katalizlenirler. Aşağıda bu tepkimeye bir örnek verilmiştir:



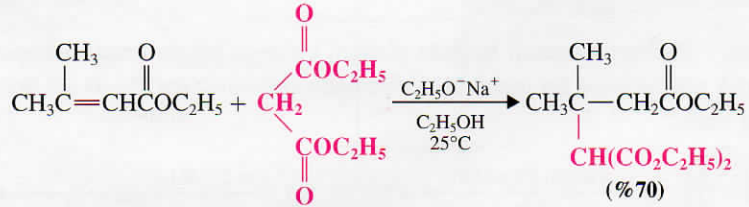
19.9 MICHAEL KATILMALARI

Aktif hidrojen bileşikleri aynı zamanda α,β -doymamış karbonil bileşiklerine konjuge katılmalar yaparlar. Bu tepkimeler **Michael katılmaları** olarak bilinir ve Altbölüm 17.9B'de açıklanmıştır. Enolatlar gibi nükleofiller konjuge katılmaları vermeye eğilimlidirler (Altbölüm 17.9).

Tepkime İçin Bir Mekanizma

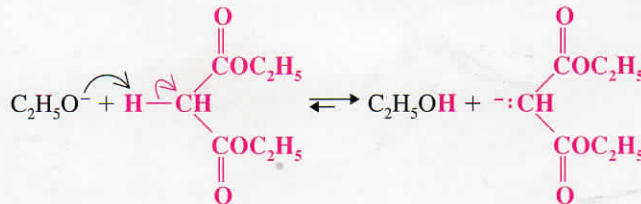
Bir Aktif Hidrojen Bileşiğinin Michael Katılması

Toplam Tepkime



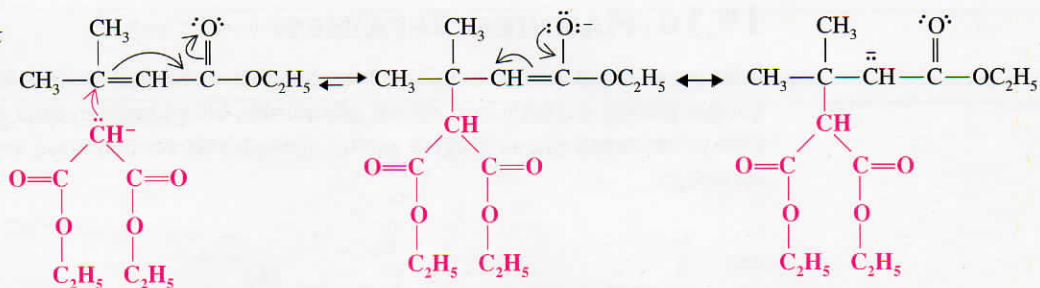
Mekanizma

1. Basamak



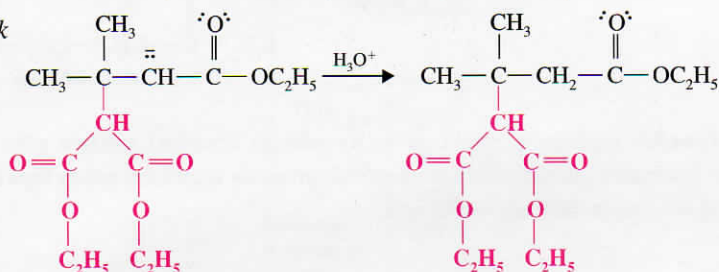
Bir alkoksit iyonu bir proton uzaklaştırarak aktif metilen bileşiğinin anyonunu oluşturur.

2. Basamak



α,β -Doymamış estere bir anyonun konjuge katılması
yeni bir enolat anyonunun oluşumuna yol açar.

3. Basamak

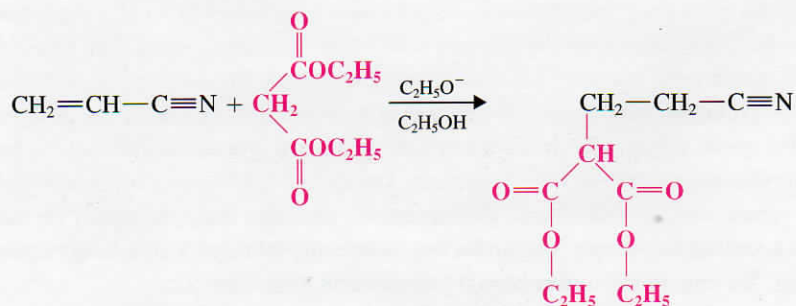
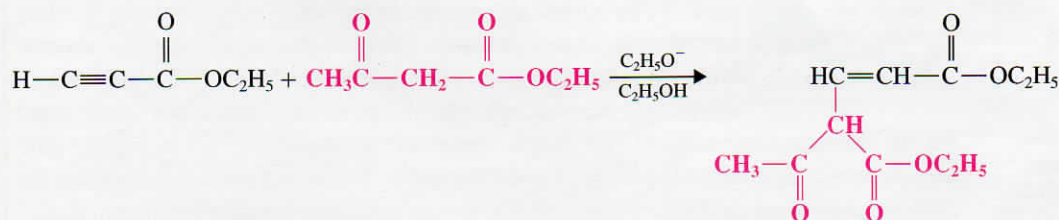


Enolat anyonu tepkime tamamlanırken
bir asit tarafından protonlanır.

Problem 19.21

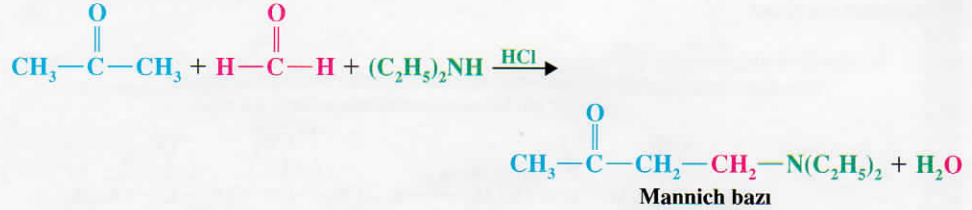
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \parallel \quad | \quad \parallel \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{COH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$
 bileşiğini, Michael katılma tepkimesini kullanarak nasıl sentezlersiniz?

Michael katılmaları çok sayıda başka reaktifle de gerçekleşir. Örneğin asetilenik esterler ve α,β -doymamış nitriller bu tür tepkimeler verirler.



19.10 MANNICH TEPKİMESİ

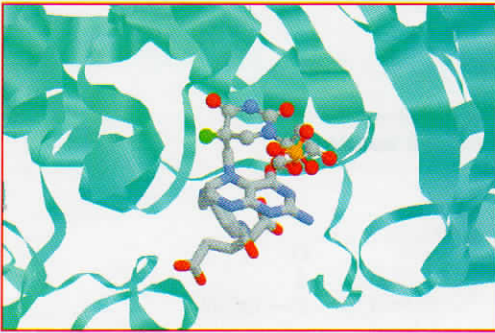
Enol yapısı oluşturabilen bileşikler formaldehitte ve birincil veya ikincil aminlerle tepkimeye girerek mannich bazı olarak adlandırılan bileşikleri meydana getirirler. Bu tepkimeye bir örnek olarak aşağıda aseton, formaldehit ve dietilamin arasındaki tepkime verilmiştir.



Mannich tepkimesi, reaktant ve uygulanan deneysel şartlara göre farklı mekanizmalar üzerinden oluşur. Nötr veya asidik ortamda meydana gelen tepkime mekanizması aşağıda (sayfa 904'te) verilmiştir.

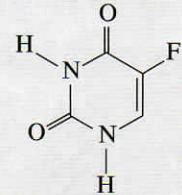
... K imyası

Kendi Kendini Yok Eden Bir Enzim Substratı



5-Florodeoksiurasil monofosfat, timidilat sintazdaki tetrahidrofolata kovalent bağla bağlanır ve enzimin katalitik etkinliğini durdurur.

5-Florourasil, urasilin kimyasal bir sahtesidir ve güçlü bir antikanser ilacıdır. Bu etki, 5-florourasilin, DNA sentezi için gerekli olan bir anahtar dönüşümü katalizleyen timidilat sentazın (bir enzim) bu katalizleme kabiliyetini geri dönüşümsüz olarak tahrip etmesinden kaynaklanır. 5-Florourasil mekanizmada önleyici (veya kendini yok edici bir substrat) olarak davranır, çünkü 5-florourasil timidilat sintaza normal bir substrat gibi atak yapar fakat daha sonra kendi mekanizmasıyla kendini yok ederek enzim aktivitesini yok etmiş olur.



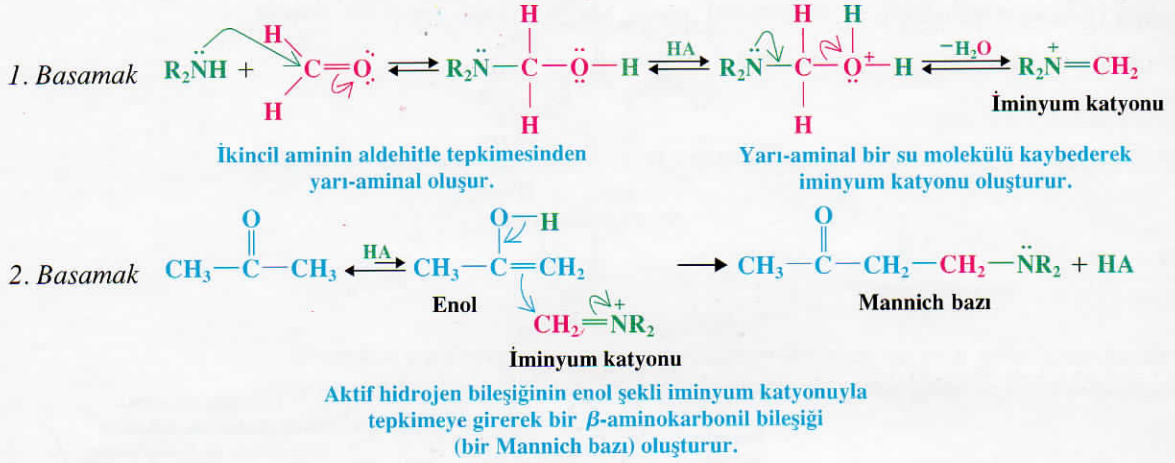
5-Florourasil

Bu ilk aldatma, inhibitördeki flor atomu, doğal substratlarda hidrojenin yaptığı gibi hemen hemen aynı alanı kapladığından mümkündür. Enzim mekanizması, bir baz ile hidrojen atomunun uzaklaştırıldığı gibi flor atomu uzaklaştırılmadığından engellenir.

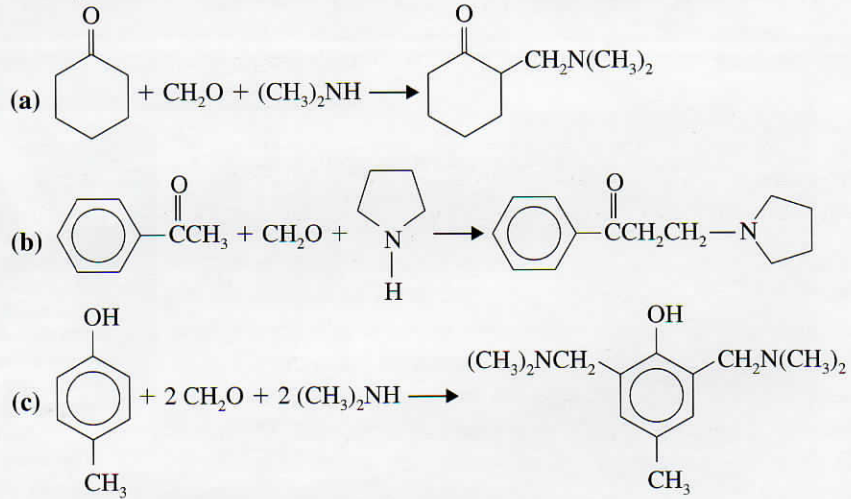
Timidilat sentazın normal yöntem ve inhibitör engelli her iki mekanizmasında da iminyum katyonu üzerine enolat anyonu atak yapar. Bu süreç, Altbölüm 19.10'da anlatılan Mannich tepkimesine oldukça benzer. Bu ataktaki enolat anyonu, timidilat sentazın tiyol grubunun substratın α,β -doymamış karbonil grubuna konjuge katılmasıyla oluşur. Bu işlem Micheal katılmasıyla oluşan enolat ara ürünün oluşma yoluna benzer. Bu yöntemde atağa uğrayan iminyum iyonu koenzim N^5, N^{10} -metilentetrahidrofolattan (N^5, N^{10} -metilen-THF) elde edilir. Bu basamakta enolatın atağıyla enzim ile substrat arasında kovalent bağ oluşur, oluşan bu bağ florlanmış inhibitör kullanıldığı zaman koparılamaz. Bu engelleme mekanizması yan sayfada gösterilmiştir.

Tepkime İçin Bir Mekanizma

Mannich Tepkimesi

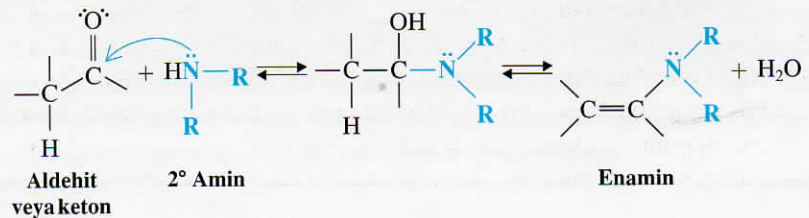


Problem 19.22 ➤ Aşağıdaki Mannich tepkimelerinin ürünlerinin oluşumunu gösteren uygun mekanizmalar yazınız.

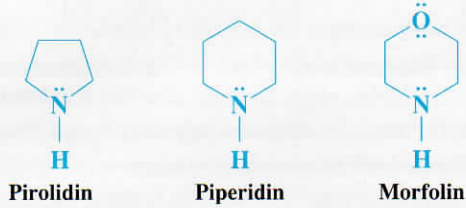


19.11 ENAMİNLERİN SENTEZİ: STORK ENAMİN TEPKİMELERİ

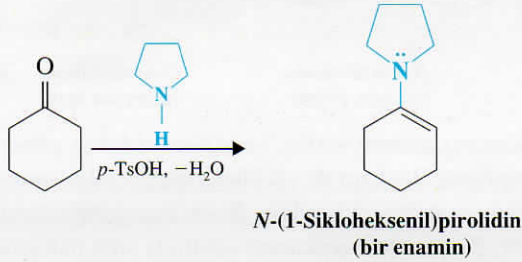
Aldehit ve ketonlar ikincil aminlerle tepkimeye girdiğinde **enaminler** olarak adlandırılan bileşikler meydana gelir. Enamin oluşumunun genel tepkimesi aşağıdaki gibi yazılabilir.



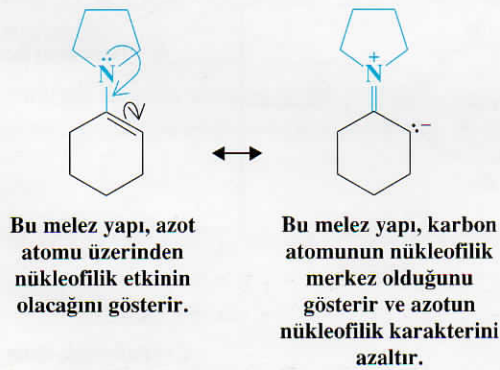
Enamin oluşumunda bir su molekülünün ayrılması gerektiğinden, enamin eldeleri genellikle suyun azeotrop olarak veya bir kurutma reaktifi kullanılarak uzaklaştırılması sağlanacak şekilde yapılır. Suyun ortamdaki uzaklaştırılmasıyla tepkime tamamlanuncaya kadar tek yönlü olarak devam eder. Enamin oluşumu eser miktarda asit kullanılarak da katalizlenir. Enaminlerin elde edilmelerinde pirolidin, piperidin ve morfolin gibi halkalı yapıdaki ikincil aminler yaygın olarak kullanılır.



Örneğin sikloheksanon, pirolidin ile aşağıdaki yolla tepkime verir.



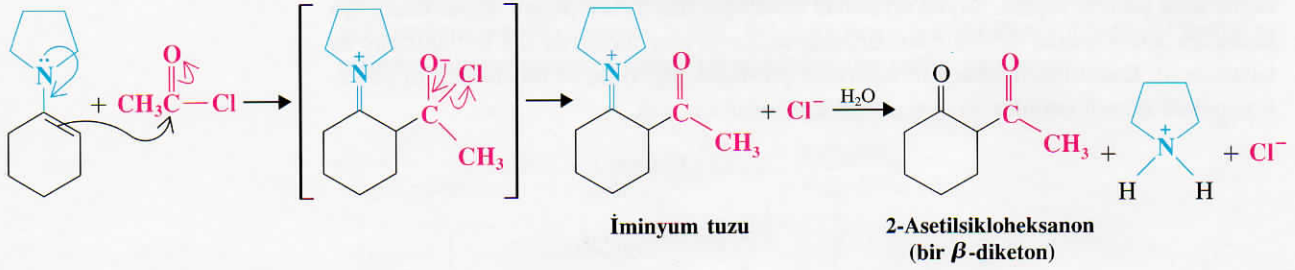
Enaminler iyi nükleofillerdir ve rezonans yapılarının incelenmesiyle enamin yapısının hem bir *nükleofilik karbon* hem de nükleofilik azot atomu içerdiği görülür.



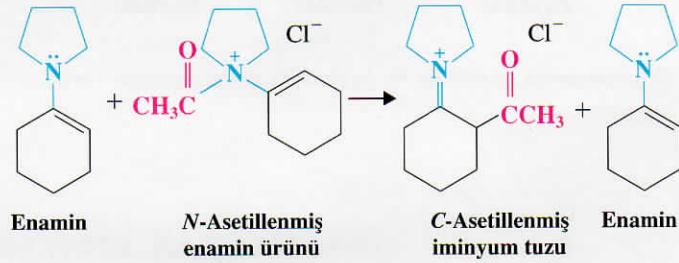
Enaminlerde karbon atomunun nükleofilik karakteri, bu reaktiflerin sentezlerde yaygın olarak kullanılmasını sağlar. Bu bileşikler, bu özelliklerinden dolayı **alkillenebilir**, **açıl-lenebilir** ve **Michael katılma** tepkimelerinde kullanılabilirler. Columbia Üniversitesi'nde bulunan Gilbert Stork'un çalışmalarıyla bu teknikler gelişmiştir ve onun anısına bu tepkime **Stork enamin tepkimesi** olarak bilinir.

Enaminler, bir açıl halojenür veya bir asit anhidritle tepkimeye girdiğinde ürün

C-açillenmiş bileşiktir. Oluşan iminyum iyonu, ortama su katıldığı zaman hidroliz olur ve tepkime sonunda β -diketonlar elde edilir.

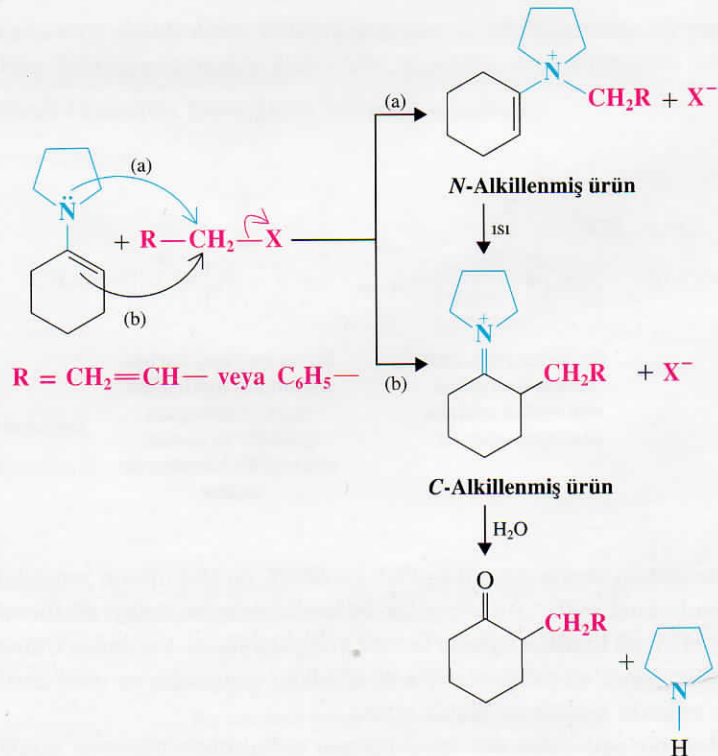


Bu sentezlerde N-açillmesi de olmasına rağmen, N-açil ürünleri kararsızdır ve bu ürünlerin kendileri açilleme reaktifi olarak davranır.

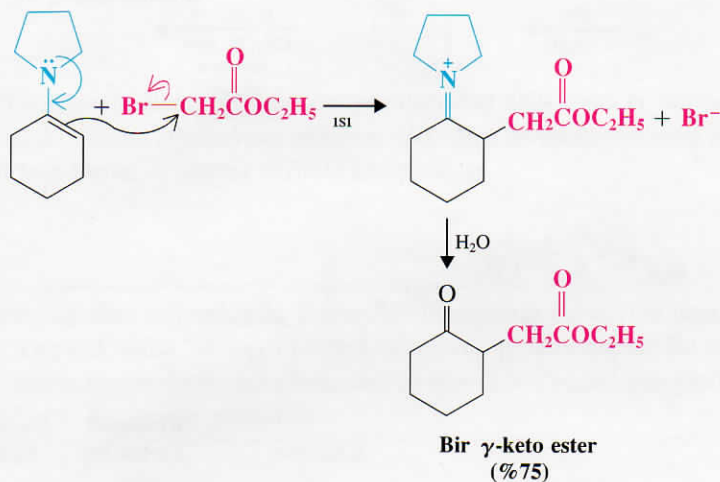


Sonuç olarak, C-açillenmiş ürünün verimi genellikle oldukça yüksektir.

Enaminler hem açillenebilir hem de alkillenebilirler. Alkilleme sonucu dikkate değer miktarda N-alkillenme ürünü elde edilir. N-alkillenme ürünü ısıtılarak C-alkil bileşiklerine dönüştürülür. Bu çevrilme tepkimesi özellikle alkil halojenür, alilik halojenür, benzilik halojenür veya α -haloasetik ester olduğunda yeğlenir.

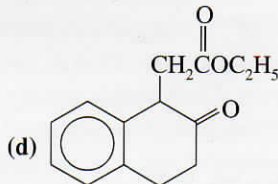
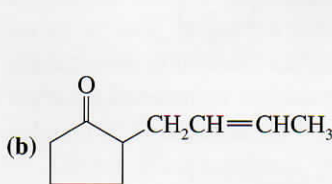
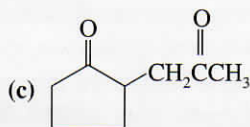
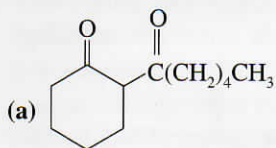


Enaminle yapılan alkilemeler S_N2 tepkimesiyle olur. Bu yüzden tepkimelerde alkileme reaktifi olarak metil, birincil, allilik ve benzilik halojenürler kullanılır. α -Halo esterler de alkileme reaktifleri olarak kullanılabilirler ve bu tepkime γ -keto esterlerin sentezinde yararlı bir yöntemdir.



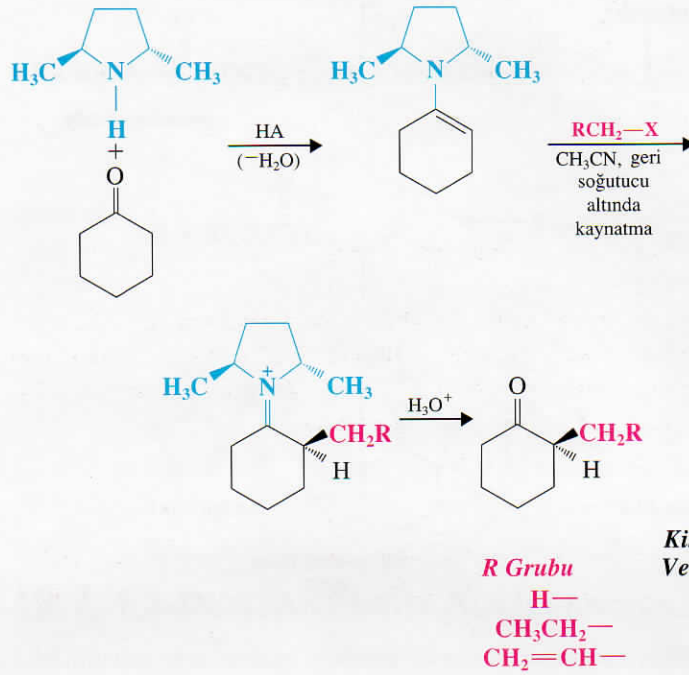
Enaminleri kullanarak aşağıdaki bileşikler nasıl elde edebileceğinizi gösteriniz:

◀ **Problem 19.23**

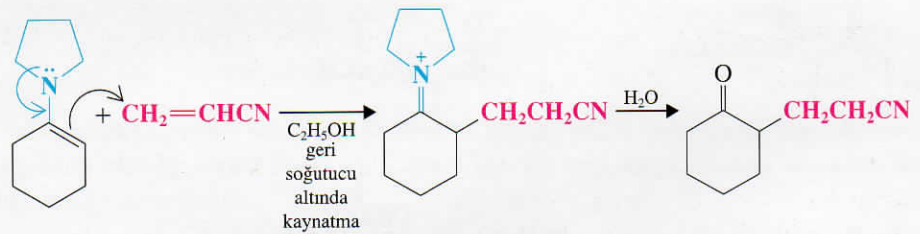


Aşağıda, enamin alkileme tepkimesiyle ilgili ilgi çekici örnekler verilmiştir. (Bu, Teksas Üniversitesi'nden Austin J. K. Whitesell tarafından geliştirilmiştir). Bu enamin (ikincil aminlerin tek bir enantiyomerinden hazırlanan) kiraldır. Bu enaminin alt taraftan alkilenmesi metil grupları tarafından önemli ölçüde engellenmiştir. (Bu engelin, grupların, iki halkayı birleştiren bağ çevresindeki dönmelerinde bile var olduğuna dikkat ediniz.) Sonuç olarak, alkileme üst tarafta daha hızlı bir şekilde gerçekleşir. Bu tep-

kime 2-süstitüe sikloheksanonların hemen hemen tek bir enantiyomerini verir (hidrolizden sonra).

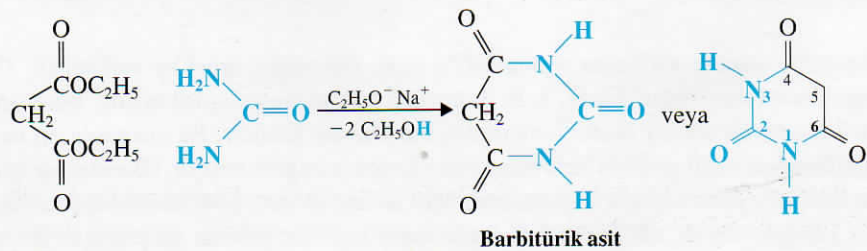


Enaminler Michael katılma tepkimelerinde de kullanılabilirler. Aşağıda buna bir örnek verilmiştir.

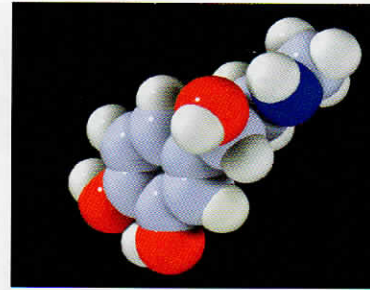
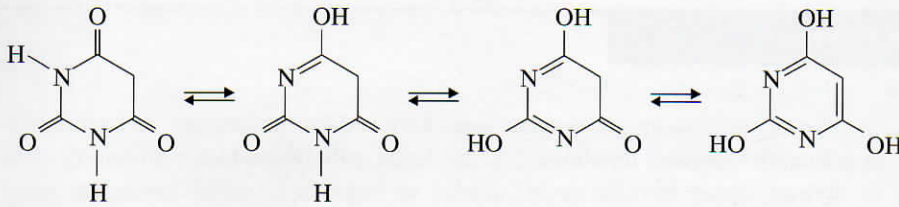


19.12 BARBİTÜRATLAR

Dietil malonat, sodyum etoksit varlığında üre ile tepkimeye girerek barbitürik asit adı verilen bir bileşik oluşturur.



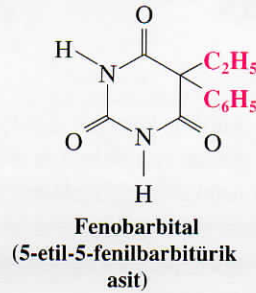
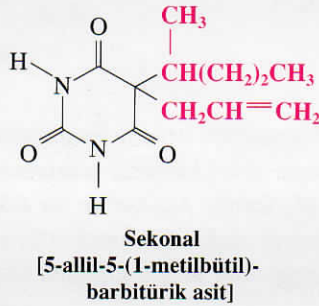
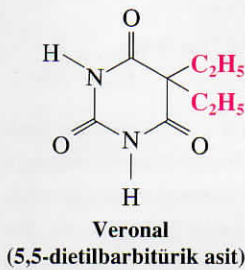
Barbitürik asit bir pirimidin türevidir (Altbölüm 20.1) ve birinin aromatik halka içerdiği çok sayıda tautomerik yapı bulunur.



Fenobarbital

Barbitürik asit orta kuvvetli bir asittir, asetik asitten daha kuvvetlidir ve anyonu rezonans kararlılığına sahiptir.

Barbitürik asitlerin türevleri *barbitüratlar*dır. Barbitüratlar 1903'ten beri tıpta uyku verici maddeler olarak kullanılırlar. Tıbbî amaçla ilk önce kullanılan barbitüratlardan biri veronal (5,5-dietilbarbitürik asit) bileşiğidir. Veronal çoğunlukla sodyum tuzu halinde kullanılır. Diğer barbitüratlar sekonal ve fenobarbitaldir.

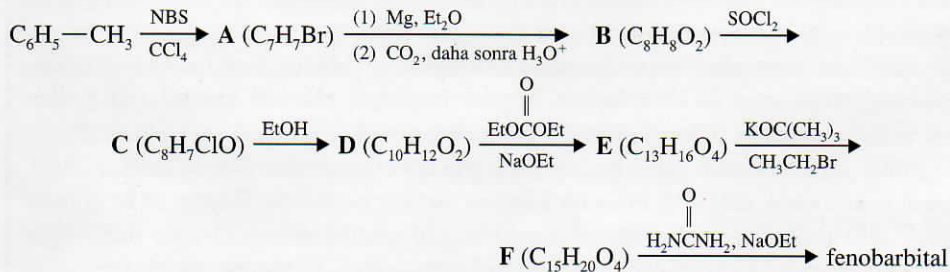


Barbitüratlar çok etkileyici uyku verici olmalarına rağmen kullanımları tehlikelidir. Bunlar bağımlılık yapıcıdır ve aşırı alındığında ölüme yol açabilir.

Fenobarbitalin sentezi aşağıda gösterilmiştir.

Problem 19.24

(a) A–F bileşikleri nelerdir? (b) Dietilmalonattan E'nin başka bir yolla sentezi için bir yöntem öneriniz.

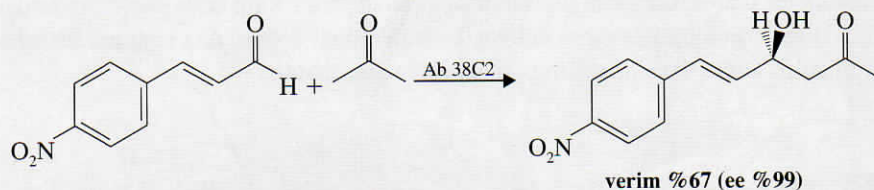


Dietil malonat ile üreden başlayarak ve diğer gerekli reaktifleri kullanarak veronal ve sekonal sentezini tasarlayınız.

Problem 19.25

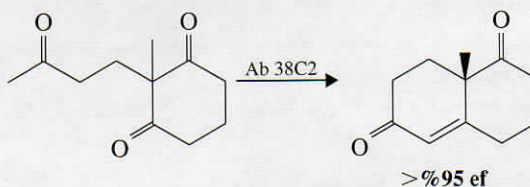
Atikör Katalizli Aldol Katılması

Kimya ve biyolojinin en güzel ortak yanı, kimyacıların immünoloji ve enzimoloji-den yararlanarak kimyasal tepkimeleri katalizleyen antikör maddeler üretimidir (Bölüm 24 açılışı). Şimdi burada, çeşitli aldehit ve keton substratları arasındaki aldol tepkimelerini katalizleyen 38C2 (Ab. 38C2) antikörüyle ilgili örnekler ve bilgiler vereceğiz. Bu tür antikör katalizli tepkimelere bir örnek (*E*)-3-(4-nitrofenil-2-propenalın aldol katılmasıdır. Ürün 38C2 antikörü varlığında %67 verimle ve %99 enantiyomerik saflıkta oluşur.



Antikör-katalizli aldol kondensasyon tepkimelerinin mekanizması, antikörün bir amino grubu ve nükleofile dönüşen aldol karbonil reaktantından oluşan imin ve enamin ara ürünlerini (Altbölüm 19.11) içerir. Antikör ve bir aldol reaktantından oluşan enaminin elektrofilik aldol bileşenine atağından sonra ortaya çıkan imin hidrolizlenir. Bu basamak, aldol ürününü ve antikörün amino grubunu başka bir tepkime çevrimi için serbest bırakır.

Antikör katalizinin bir başka önemli uygulaması Robinson halkalanmasını içerir. Burada gösterilen aldol halka kapanması ve dehidrasyon basamakları, Robinson halkalanmasının ikinci aşamasında Ab 38C2 katalizörü kullanıldığında enantiyomer fazlalığı %95'ten daha fazla bir verimle gerçekleşir.

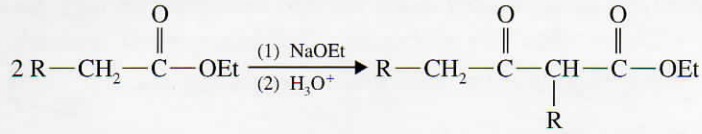


Ab 38C2 aynı zamanda 2-metil-1,3-sikloheksandion ve 3-büten-2-on (metilvinil keton) arasındaki tepkimeleri de kolaylaştırır, böylece başlangıç Michael katılması ve Robinson halkalanmasının siklodehidrasyon basamaklarının her ikisini de gerçekleştirir.

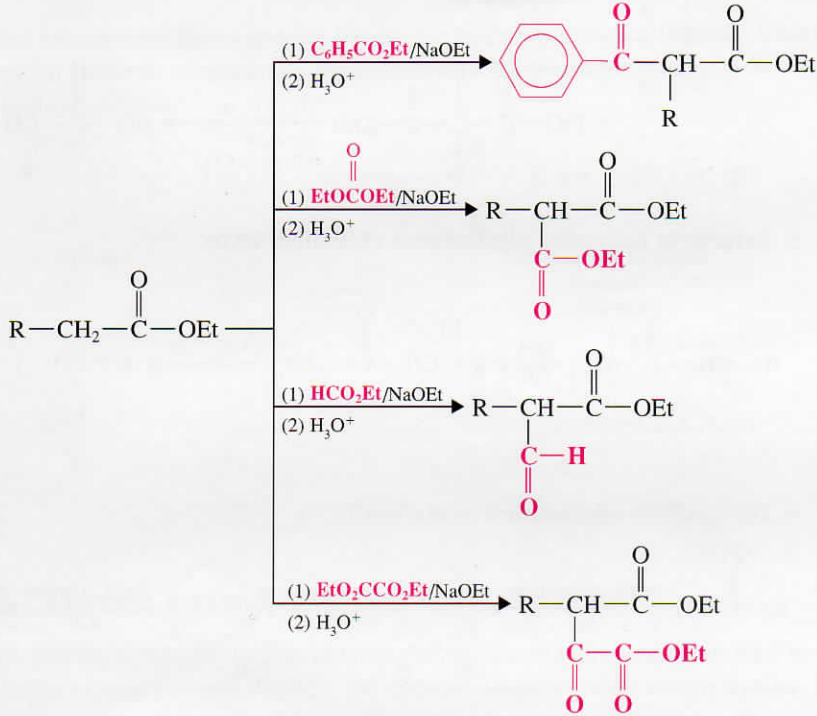
Aldol substratlarının geniş bir aralığına etki edebilmesinden dolayı, antikör 38C2, şimdi ticari olarak elde edilebilen bir katalitik antikör reaktifidir. Bölüm 24'te göreceğimiz gibi antikörler Diels-Alder tepkimeleri gibi çok iyi bilinen süreçler dahil diğer bir çok tepkimeleri katalizleyebilmek için üretilmişlerdir.

Önemli Tepkimelerin Özeti

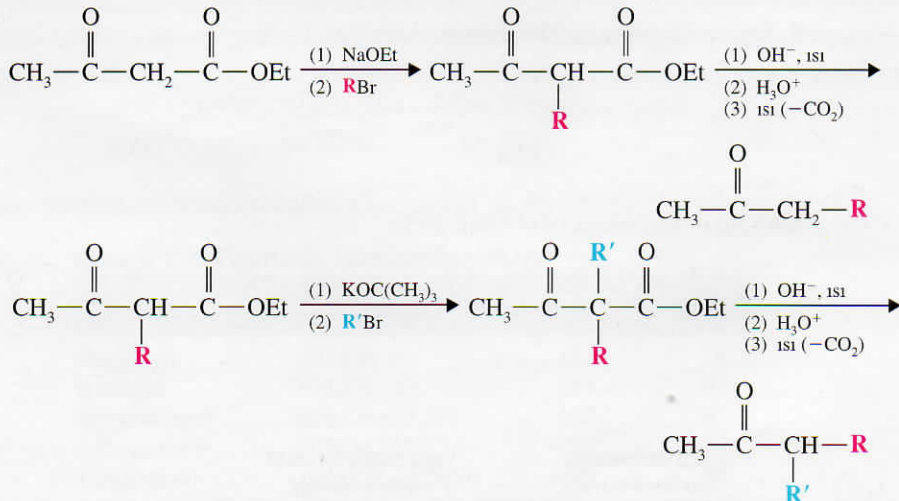
1. Claisen kondensasyonu (Alt bölüm 19.2).



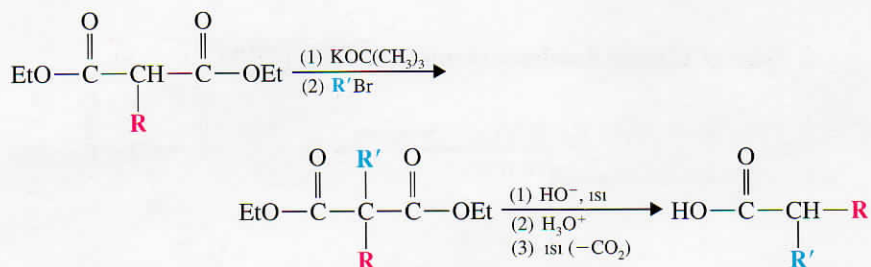
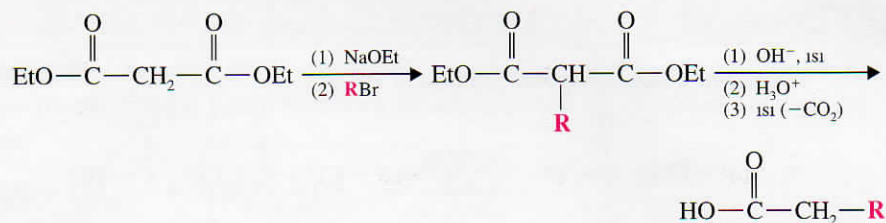
2. Çapraz Claisen kondensasyonu (Alt bölüm 19.2A).



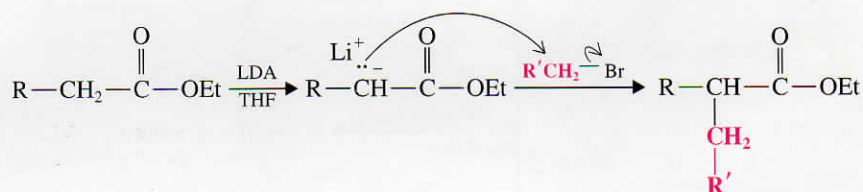
3. Asetoasetik ester sentezi (Alt bölüm 19.3).



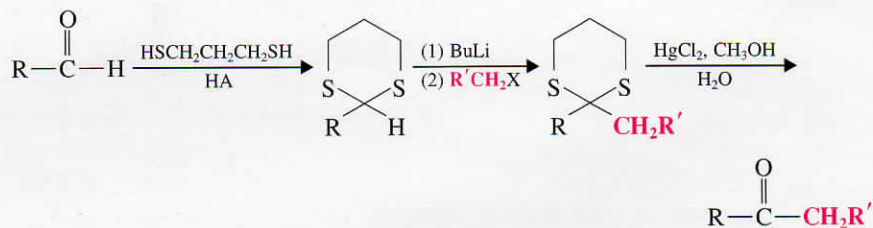
4. Malonik ester sentezleri (Altbölüm 19.4).



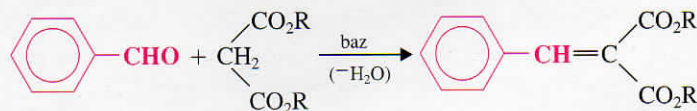
5. Esterlerin doğrudan alkillenmesi (Altbölüm 19.6).



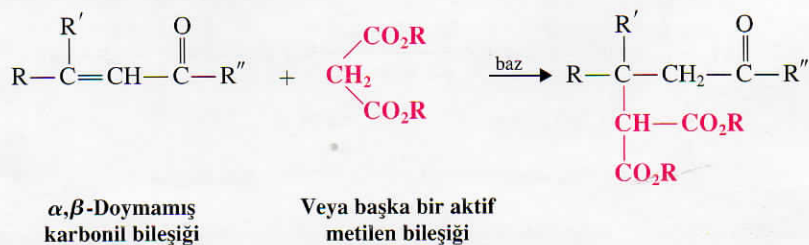
6. Ditiyanların alkillenmesi (Altbölüm 19.7).



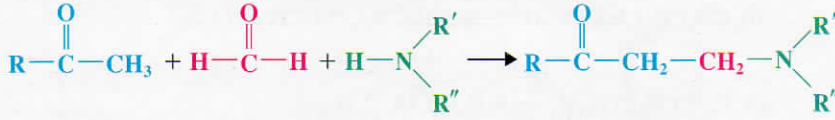
7. Knoevenagel kondensasyonu (Altbölüm 19.8).



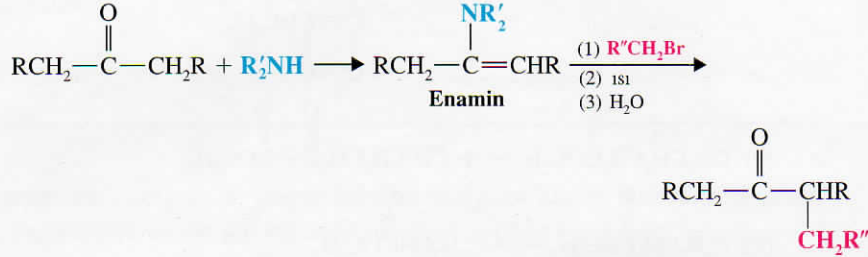
8. Michael katılması (Altbölüm 19.9).



9. Mannich tepkimesi (Alt bölüm 19.10).



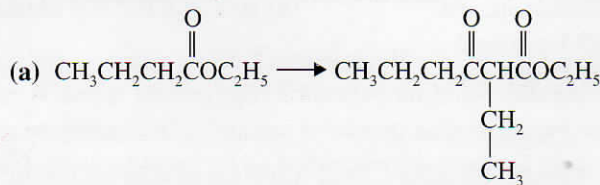
10. Stork enamin tepkimesi (Alt bölüm 19.11).



Anahtar Terimler ve Kavramlar

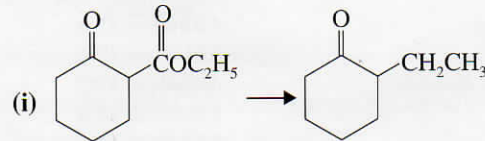
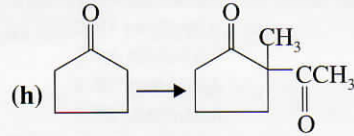
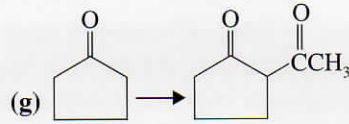
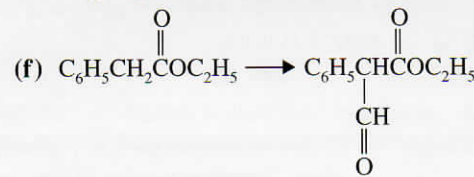
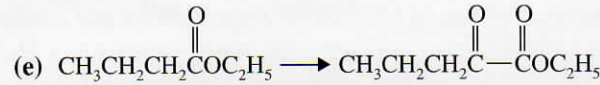
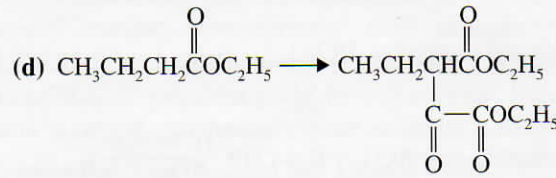
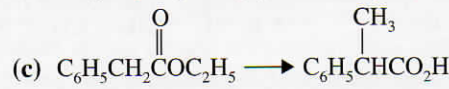
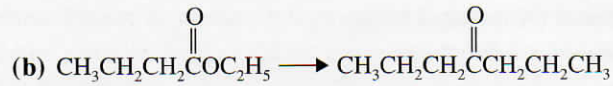
β -Dikarbonil bileşikleri	Alt bölüm 19.1
Kondensasyon tepkimesi	Alt bölüm 19.2
Claisen kondensasyonu	Alt bölüm 19.2
Asetoasetik ester sentezleri	Alt bölüm 19.3
Malonik ester sentezleri	Alt bölüm 19.4
Sentetik eşdeğerlik	Alt bölümler 8.6, 19.3 ve 19.4
Aktif hidrojen (metilen) bileşikleri	Alt bölüm 19.5
Yönlendirilmiş alkilleme	Alt bölüm 19.6
Umpolung (polarlaşmanın tersine dönmesi)	Alt bölüm 19.7
Knoevenagel kondensasyonu	Alt bölüm 19.8
Michael katılması	Alt bölüm 19.9
Mannich tepkimesi	Alt bölüm 19.10
Enaminler	Alt bölüm 19.11

19.26 Verilen bileşiklerden başlayarak ve gerekli olan diğer reaktifleri kullanarak aşağıda sentezlerin bütün basamaklarını gösteriniz. Bir önceki basamakta yazdığınız basamakları sonraki problemde tekrarlamayınız, kaldığınız yerden diğer basamağı tamamlayınız.



EK PROBLEMLER

* Yıldızla işaretlenmiş problemler “çözülmesi daha zor olan problemler”dir.



19.27 Asetoasetik ester ve gerekli olan diğer reaktiflerden başlayarak aşağıdaki bileşikleri sentezleyiniz.

(a) *ter*-Bütil metil keton

(d) 4-Hidroksipentanoik asit

(b) 2-Heksanon

(e) 2-Etil-1,3-bütandiol

(c) 2,5-Heksandion

(f) 1-Fenil-1,3-bütandiol

19.28 Aşağıdaki bileşiklerin her birini dietil malonat ve diğer gerekli maddeleri kullanarak sentezleyiniz.

(a) 2-Metilbütanoik asit

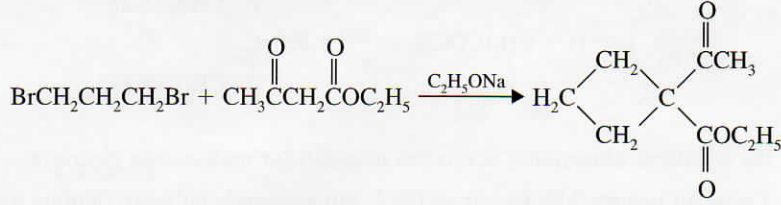
(d) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(b) 4-Metil-1-pentanol

(c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

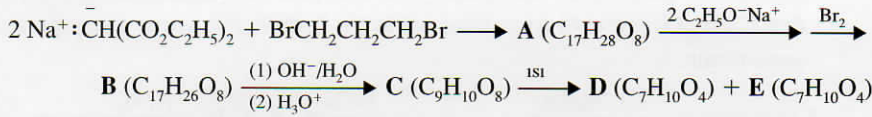
19.29 Siklobütankarboksilik asitin sentezi Altbölüm 19.4'te verilmiştir. Bu sentez 1883 yılında ilk defa William Perkin, Jr. tarafından yapılmıştır ve altı karbon atomlu halkadan daha küçük halkalı bir organik bileşiğin ilk sentezini gösterir. (O za-

manlar bu tür maddelerin çok kararsız olduğu ve sentezlenemeyeceği düşünülürdü.) 1883 yılının başlarında Perkin, asetoasetik esterın 1,3-dibromopropan ile tepkimesi sonucu siklobütan türevini yanlışlıkla oluşturduğunu yayınladı. Perkin'in gerçekleştirdiğini düşündüğü tepkime aşağıda verilmiştir.



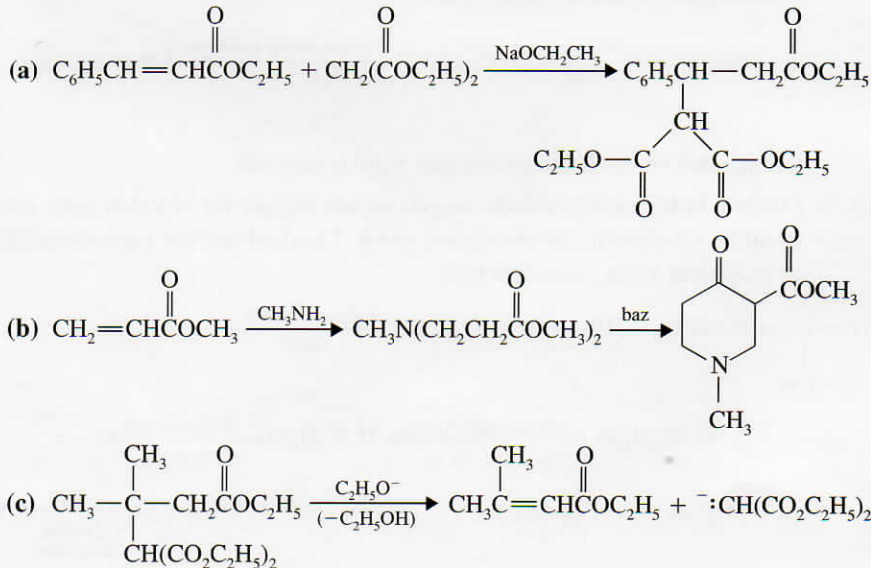
Perkin'in ürününün molekül formülü bundan sonraki tepkimedeki ürünün formülüne uymaktadır. Bu ürünün bazik hidrolizi ve bunu izleyen asitlendirme çok güzel asit kristalleri oluşturmuştur (molekül formülü de düşünüldüğü gibidir). Ancak asit ısıya karşı oldukça karardır ve dekarboksilasyona uğramaz. Perkin daha sonra oluşan esterın ve asidin altı üyeli halka olduğunu bulmuştur (beş karbon atomu ve bir oksijen atomu içeren). Asetoasetik esterden elde edilen enolat iyonundaki yük dağılımını düşünerek Perkin'in sentezlediği ester ve asidin yapısını bulunuz.

- 19.30** (a) 1884 yılında Perkin, siklopropankarboksilik asiti sodyomalonik ester ve 1,2-dibromoetan dan başarılı bir sentezle elde etti. Bu sentezde oluşan tepkimeleri yazınız (b) 1885 yılında Perkin beş üyeli **D** ve **E** karboksil bileşiklerini aşağıdaki yolla sentezledi:

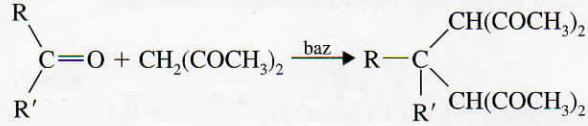


D ve **E** diastereomerlerdir; **D**, enantiyomerlerine ayrılabilir, **E** ise ayrılamaz. **A–E** bileşiklerinin yapıları nasıldır? (c) Perkin on yıl sonra 1,4-dibromobütan sentezledi ve bu bileşiği daha sonra dietilmalonatta etkileştirerek siklopentankarboksilik asiti hazırladı. Oluşan tepkimeleri gösteriniz.

- 19.31** Aşağıdaki ürünleri oluşturan tepkimelerin mekanizmalarını yazınız.



- 19.32** Knoevenagel kondensasyonunda aktif hidrojen bileşikleri β -keto ester veya β -diketondur. Bu kondensasyon tepkimesi bir molekül aldehit veya keton, iki molekül aktif metilen bileşiği kullanılarak yapılır. Örneğin,

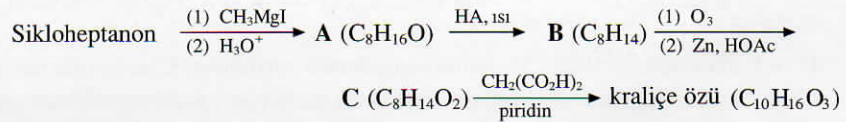


Bu ürünlerin oluşumunu açıklayan mantıklı bir mekanizma öneriniz.

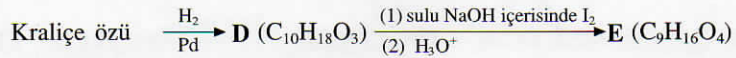
- 19.33** Timin bir heterosiklik bazdır ve DNA'nın yapısında bulunur. (Bölüm girişine bakınız). Etil propanoat ve gerekli bir başka reaktiften başlayarak timini nasıl sentezleyebileceğinizi gösteriniz.



- 19.34** Kraliçe arının salgılamış olduğu sıvı, “kraliçe özü” olarak bilinen önemli bir maddede içerir. Çok az miktarda kraliçe özü işçi arılara aktarıldığında onların yumurtalıklarının gelişmesini önleyerek yeni kraliçelerin oluşmasını engeller. Kraliçe özü $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ molekül formülüne sahip bir karboksilik asittir ve aşağıdaki yolla sentezlenir.

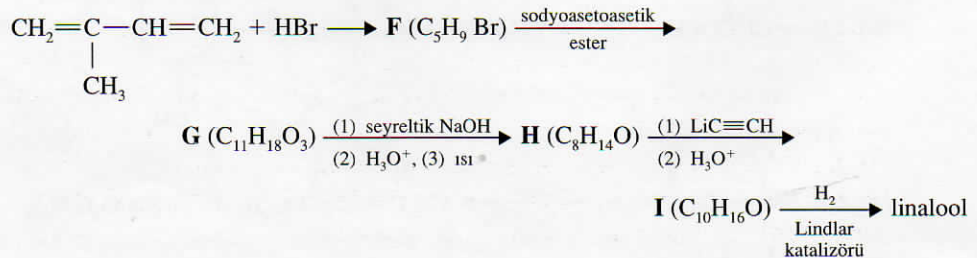


Kraliçe özünün katalitik hidrojenlenmesi sonucu **D** bileşiği oluşur. Bunun sodyum hidroksit içerisindeki iyot ile etkileştirilmesi ve ardından asitlendirilmesiyle dikarboksilik asit **E** oluşur, yani;



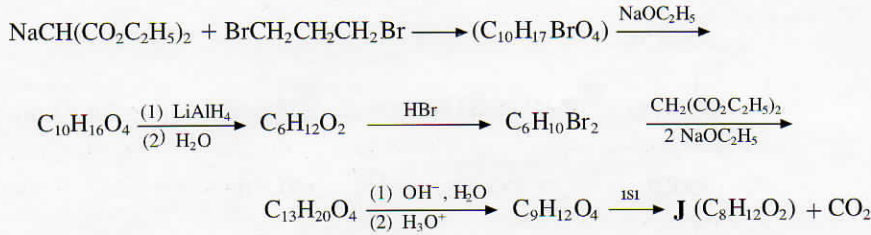
Kraliçe özü ve **A–E** bileşikleri için yapılar öneriniz.

- 19.35** Linalool kokulu bir maddedir ve çok sayıda değişik tür bitkiden izole edilebilir, formülü 3,7-dimetil-1,6-oktadien-3-ol'dür. Linalool parfüm yapımında kullanılır ve aşağıdaki yolla sentezlenebilir.

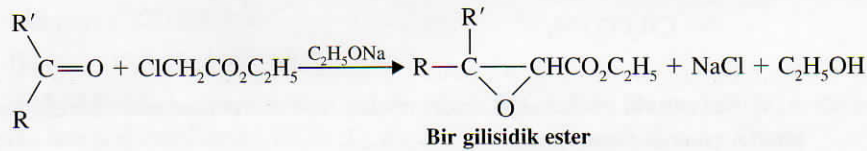


Oluşan tepkimeleri gösteriniz. (İpucu: **F** bileşiği ilk basamakta oluşabilecek ürünler içinde daha kararlı olan izomerdir.)

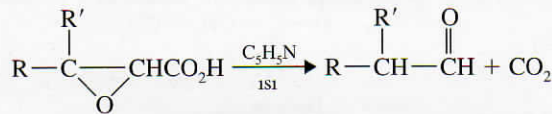
19.36 J bileşiği, iki tane dört üyeli halkası olan bir bileşiktir ve aşağıdaki yolla sentezlenmiştir. İçerilen basamakları gösteriniz.



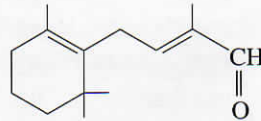
19.37 Bir aldehit veya bir keton, etil α -kloroasetat ile sodyum etoksit varlığında kondenseştiğinde, ürün α,β -epoksi esterdir ve *glisidik ester* olarak adlandırılır. Bu sentez Darzen kondensasyonu olarak bilinir.



(a) Darzen kondensasyonu için uygun bir mekanizma yazınız. (b) Epoksi esterin hidrolizi sonucu epoksi asit oluşur, daha sonra piridin ile ısıtıldığında bir aldehit verir. Burada ne olmaktadır?

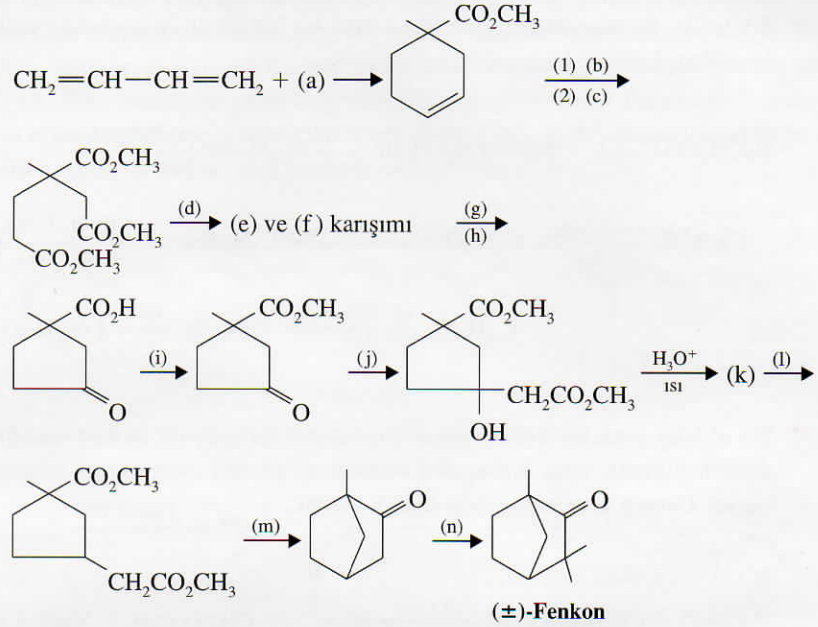


(c) β -iyononla başlayarak (Problem 17.13) aşağıdaki aldehiti nasıl sentezleyebileceğini gösteriniz. (Bu aldehit A vitamininin endüstriyel sentezinde bir ara üründür.)

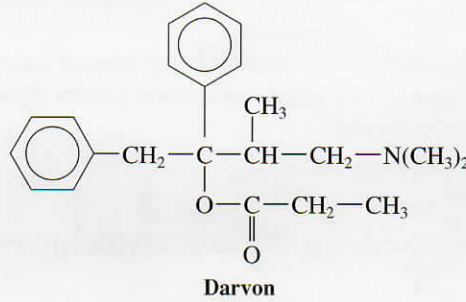


19.38 Perkin kondensasyonu bir aldol türü kondensasyondur. Bu tepkimede bir aromatik aldehit (ArCHO) bir karboksilik anhidritle ($(\text{RCH}_2\text{CO})_2\text{O}$) tepkimeye girer ve bir α,β -doymamış asit ($\text{ArCH}=\text{CRCO}_2\text{H}$) verir. Katalizör olarak karboksilik asidin potasyum tuzu ($\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{K}$) kullanılır. (a) Benzaldehit, propiyonik anhidrit ile potasyum propanoat varlığında tepkimeye girdiğinde oluşan Perkin kondensasyonunu gösteriniz. (b) *p*-Klorosinamik asidi ($p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$) Perkin kondensasyon tepkimesiyle nasıl elde edersiniz?

- 19.39** (+)-Fenkön bir terpenoitir ve rezene (padişah otu) yağından izole edilir. ($\pm$)Fenkön aşağıdaki yolla sentezlenmiştir. Yazılmayan ara ürün ve reaktifleri yazınız.



- 19.40** Aşağıda formülü verilen ağır kesici madde olan Darvonun sentezini etil fenil ketondan çıkarak tasarlayınız.

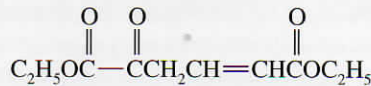


- 19.41** Asetilasetonun (2,4-pentandion) aşağıda verilen farklı çözeltiler içerisindeki enol miktarlarının değişimini açıklayınız.

Çözücü	% Enol
H ₂ O	15
CH ₃ CN	58
C ₆ H ₁₄	92
gaz fazı	92

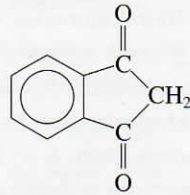
- 19.42** Dietil süksinata Dieckmann kondensasyonu uygulandığında elde edilen ürünün molekül formülü C₁₂H₁₆O₆'dır. Bu bileşiğin yapısını bulunuz.

- 19.43** Etil krotonat, CH₃CH=CHCOOC₂H₅, dietil oksalatla, C₂H₅OOCCOOC₂H₅, tepkimeye girdiğinde Claisen türü bir kondensasyon ürünü verir.

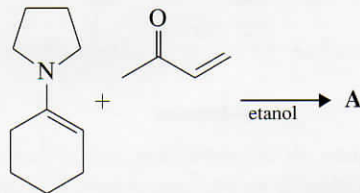


Bu bileşiğin oluşmasını gösteren ayrıntılı mekanizmayı yazınız.

19.44 Aşağıdaki diketonun bir kondensasyon tepkimesiyle nasıl elde edileceğini gösteriniz.



***19.45 (a)** Oldukça simetrik yapıda olan **A** bileşiğinin yapısını bulunuz.



Aşağıda **A** bileşiği için seçilmiş spektrum verileri verilmiştir.

MS (m/z): 220 (M^+)

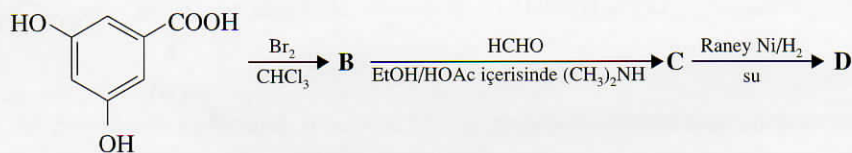
İR (cm^{-1}): 2930, 2860, 1715

^1H NMR (δ): 1,25 (ç); 1,29 (ç); 1,76 (ç); 1,77 (ç); 2,14 (b) ve 2,22 (ü) (sırasıyla, integral oranları 2 : 1 : 2 : 1 : 2 : 2)

^{13}C NMR (δ): 23 (CH_2), 26 (CH_2), 27 (CH_2), 29 (C), 39 (CH), 41 (CH_2), 46 (CH_2) 208 (C)

(b) **A** bileşiğinin oluşumunu açıklayan bir mekanizma yazınız?

***19.46** Aşağıda verilen tepkimede meydana gelen **B**, **C** ve **D** maddelerinin yapılarını yazınız.



B'nin spektrum verileri:

MS (m/z): 314, 312, 310 (bağıl bolluk 1 : 2 : 1)

^1H NMR (δ): D_2O ile etkileştirildikten sonra, yalnızca 6,80 (b)

C için veriler:

MS (m/z): 371, 369, 367 (bağıl bolluk 1 : 2 : 1)

^1H NMR (δ): 2,48 (b) ve 4,99 (b); alan oranı 3 : 1; D_2O ile etkileştirildikten sonra 5,5 ve 11'deki geniş birlikler yok oldu.

D nin verileri:

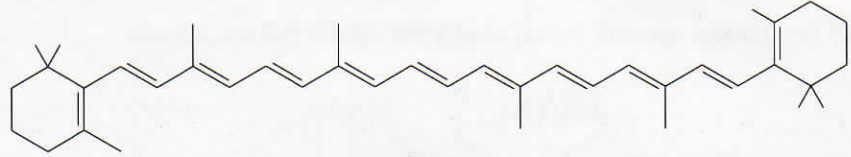
MS (m/z): 369 ($M^+ - \text{CH}_3$) [tris(trimetilsilil) türevleriyle çalışıldığında]

^1H NMR (δ): 2,16 (b) ve 7,18 (b); alan oranları 3 : 2; D_2O ile etkileştirildikten sonra 5,4 ve 11'deki geniş birlikler kayboldu.

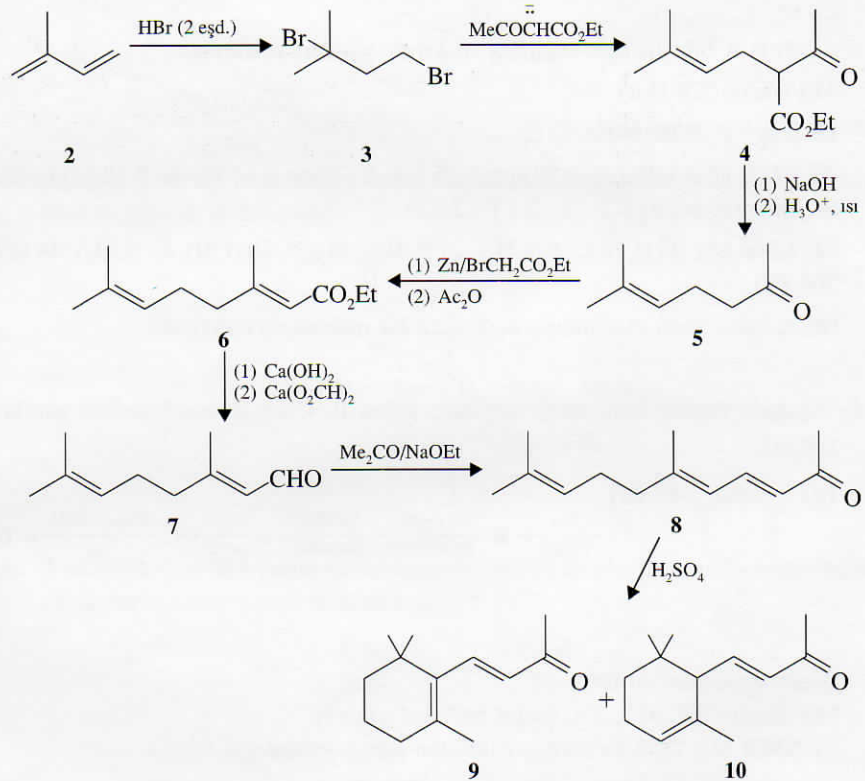


β -Karoten, Likopodin ve Dehidroabeitik Asit

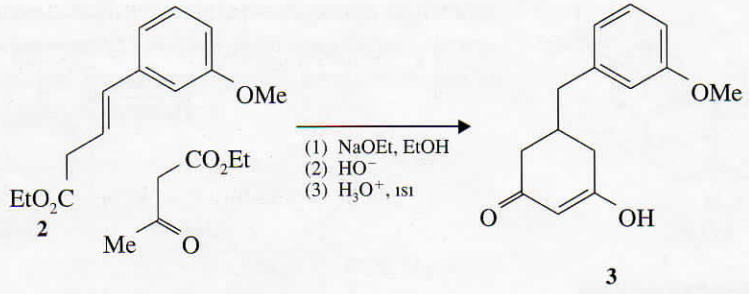
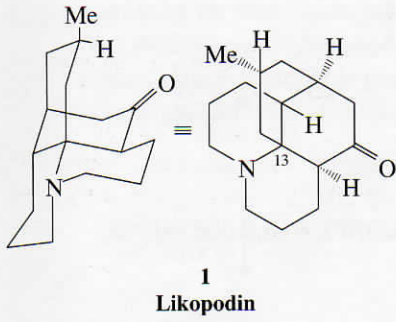
1. β -Karoten oldukça konjuge bir hidrokarbondur ve rengi portakal kırmızıdır. Biosentezleri izopren üzerinden geçerek gerçekleşir. Balkabağında ve birçok doğal bileşikte bulunur. β -Karotenin sentezinden biri 20. yüzyılın sonunda Ipatiew (*Ber.* **1901**, 34, 594) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu sentezin ilk basamağı, bilinen ve yaygın olarak kullanılan tepkimeleri içerir. **6** ve **7** bileşikleri arasındakiler hariç diğer bütün basamaklardaki tepkimelerin mekanizmalarını yazınız.



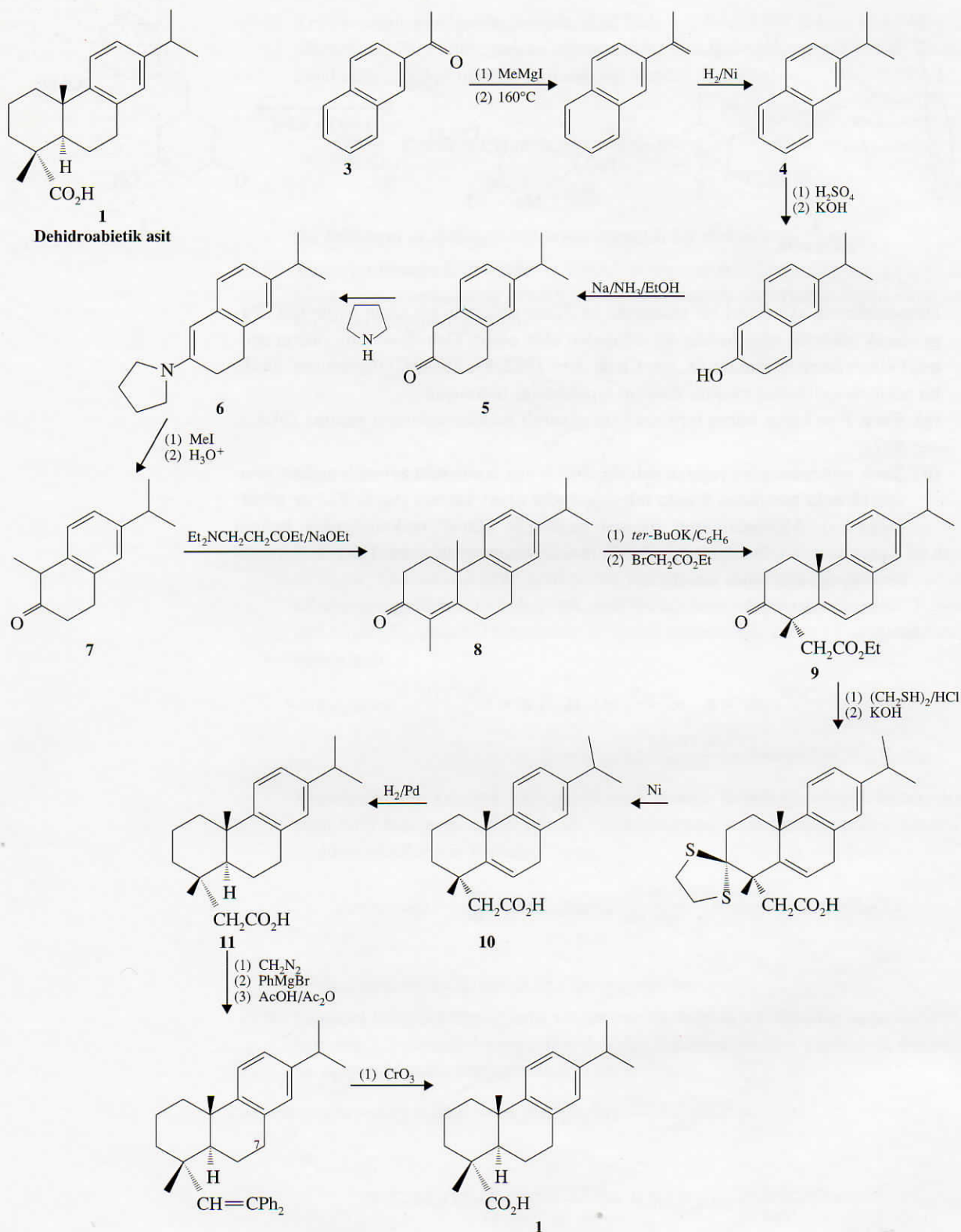
β -karoten

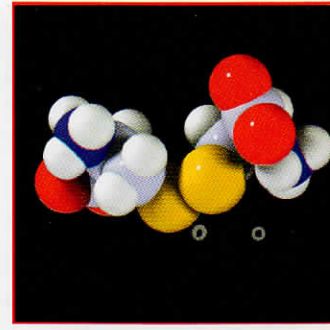


2. Likopodin doğal olarak oluşan bir amindir ve alkaloitler denilen doğal ürünler sınıfındandır. Bu maddenin sentezi günümüzde meşhur bir sentetik organik kimyacı olana Gilbert Stork (Columbia Üniversitesi) tarafından (*J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1647-1648) gerçekleştirilmiştir. **2** nolu madde, etil asetoasetat ile etoksit iyonları varlığında tepkimeye girdiğinde meydana gelen bütün basamakların mekanizmasını tüm ayrıntılarıyla yazınız. Mekanizmanın en önemli basamağı alkenin (**2**) baz kataliz izomerleşmesi (konjuge enolat üzerinden) ve karşılık gelen α,β -doymamış esteri oluşturmastır.



3. Dehidroabietik asit doğal bir maddedir ve *Pinus palustris*'ten izole edilmiştir. Yapı olarak abiyetik asite benzer ve reçineden elde edilir. Dehidroabietik asitin sentezi Gilbert Stork tarafından (*J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 284-292) yapılmıştır. Stork, bu sentezle çalışırken meşhur enamin tepkimesini bulmuştur.
- (a) 5'ten 7'ye kadar bütün tepkimelerin ayrıntılı mekanizmalarını yazınız (bkz. s. 927).
- (b) Stork sentezine göre yapılan dehidroabietik asit sentezinin ayrıntılı mekanizmasını (7 nolu bileşikten 9 nolu bileşiğe kadar olan) yazınız (sayfa 922'de görülmektedir). Mekanizmanın başlıca basamağı olarak reaktantlardan birinin 1-penten-3-ona dönüşmesini içeren mekanizmayı gösteriniz. 7'den 8'in sentezindeki işlemin adını yazınız.



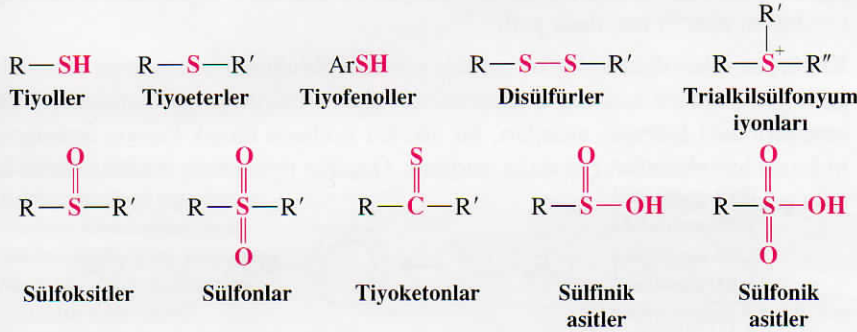


Sistin

Tiyoller, Kükürt Yilürler ve Disülfürler

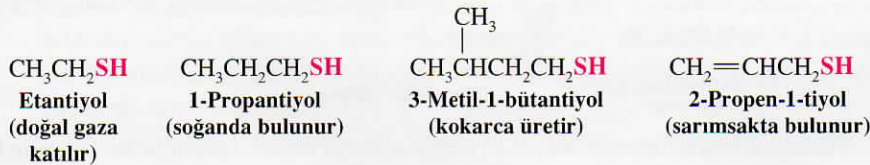
Kükürt, periyodik çizelgede 6. grupta bulunan oksijenin hemen altındadır. Beklediğimiz gibi, önceki bölümlerde gördüğümüz oksijen bileşiklerinin kükürt karşılıkları olan bileşikler vardır.

Organokükürt bileşiklerinin bazı önemli örnekleri aşağıda verilmiştir.



Bir alkolün kükürt karşılığı *tiyol* veya *merkaptan* olarak adlandırılır. Merkaptan adı "civa yakalayan" anlamındaki *mercurium captans* latince deyiminden gelir. Merkaptanlar civa iyonları ve diğer ağır metal iyonlarıyla çökelek oluşturmak üzere tepkimeye girerler. Biritsh Anti-Lewisite (BAL) olarak bilinen CH_2CHCH_2OH bileşiği savaş gazı olarak kullanılan zehirli arsenik bileşikleri için bir panzehir olarak geliştirildi. British-Anti-Lewisite civa zehirlenmesi için etkili bir panzehir olarak da bilinir.

Aşağıda bazı basit tiyoller gösterilmiştir.



Kükürt bileşikleri ve düşük molekül kütleli tiyoller genellikle hoş gitmeyen kokuları ile tanınırlar. Hidrojen sülfür (H_2S) kullanılan bir kimya laboratuvarının yanından geçtiğimizde hissettiğimiz, çürük yumurta kokusunu andıran bir kokudur. Diğer bir kükürt bileşiği olan 3-metil-1-bütantiyol ise kokarcanın bir savunma silahı olarak kullandığı sıvının pis kokulu bir bileşenidir. 1-Propantiyol taze kesilmiş soğandan yayılır ve allil merkaptan ise sarımsaktaki kötü kokudan sorumlu bileşiklerden biridir.

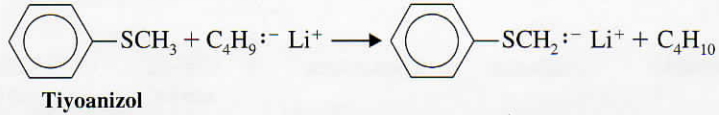
Benzer kükürt ve oksijen bileşiklerinin kokuları bir tarafa, kimyasal özellikleri de farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar geniş ölçüde kükürt bileşiklerinin aşağıdaki özelliklerinden kaynaklanır.

1. Kükürt atomu oksijen atomundan daha büyüktür ve daha fazla polarize olabilir. Bu yüzden kükürt bileşikleri daha güçlü nükleofillerdir ve yapılarında —SH içeren bileşikler oksijen benzerlerinden daha asidiktirler. Örneğin etantiyolat iyonu ($\text{CH}_3\text{CH}_2\ddot{\text{S}}^-$) karbon atomları ile olan tepkimelerinde etoksit iyonundan ($\text{CH}_3\text{CH}_2\ddot{\text{O}}^-$) çok daha güçlü bir nükleofildir. Diğer taraftan etanol, etantiyolden daha zayıf asit olduğundan etoksit iyonu iki konjuge bazın en kuvvetlisidir.
2. Tiyollerdeki S—H bağının bağ ayrışma enerjisi (330 kJ mol^{-1}) alkollerdeki O—H bağının bağ ayrışma enerjisinden (420 kJ mol^{-1}) daha azdır. S—H bağları zayıf olduğu için tiyoller, ılımlı yükseltgenme reaktifleriyle tepkimeye girdiklerinde yükseltgemeli kenetlenme tepkimeleri verirler. Tepkime ürünü bir disülfürdür.

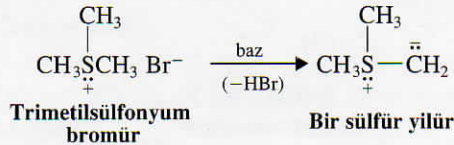
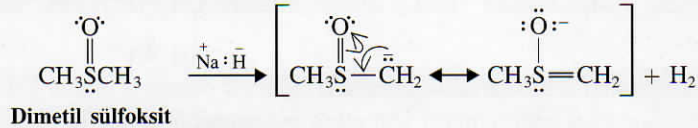


Alkoller ise benzer tepkimeleri vermezler. Alkoller yükseltgen reaktiflerle etkileştiğinde yükseltgenme kuvvetli O—H bağından çok, daha zayıf olan C—H bağında ($\sim 360 \text{ kJ mol}^{-1}$) meydana gelir.

3. Kükürt atomları daha kolay bir şekilde polarize olduğundan komşu bir atomdaki negatif yükü kararlı kılarlar: Bunun anlamı şudur: Alkiltiyo grubuna bitişik karbon atomlarındaki hidrojen atomları, bir alkoksi grubuna bitişik karbon atomlarındaki hidrojen atomlarından çok daha asidiktir. Örneğin tiyoanizol, bütillityum ile aşağıdaki şekilde tepkimeye girer.



Anizol ise benzer tepkimeyi vermez. Sülfoksitlerin >S=O grubu ve sülfonyum iyonlarının pozitif kükürdü komşu bir atomdaki negatif yükün dağılmasında (delokalize olmasında) daha etkilidir.



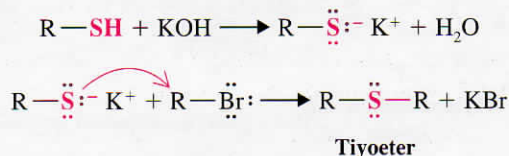
Yukarıdaki tepkimelerde oluşan anyonlar sentetik amaçlı kullanılırlar. Örneğin bunlar epoksitlerin sentezinde kullanılabilirler (bkz. Altbölüm C.3.)

C.1 TIYOLLERİN ELDE EDİLMESİ

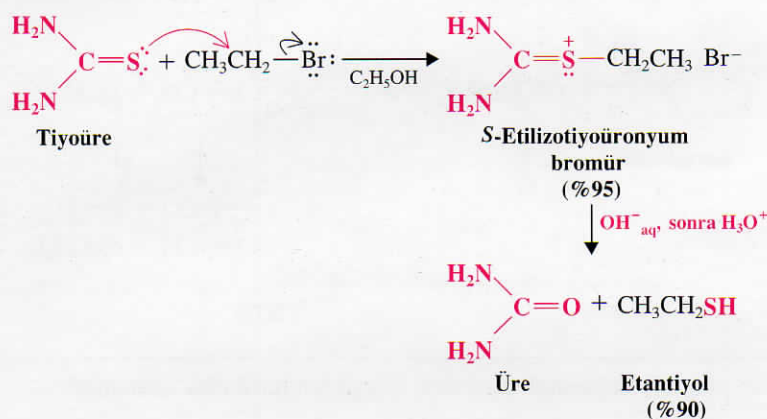
Alkil bromür ve iyodürter tiyoller oluşturmak üzere potasyum hidrojen sülfür ile tepkimeye girerler. (Potasyum hidrojen sülfür, potasyum hidroksitin bir alkolü çözeltisi içerisinde H_2S gazı geçirilerek elde edilebilir.)



Oluşan tiyoller yeteri kadar asidiktirler ve potasyum hidroksit içerisinde tiyolat iyonunu oluştururlar. Eğer bir tepkimede H_2S 'nin aşırısı kullanılmazsa tepkimenin ana ürünü tiyoeter olacaktır. Tiyoeeter aşağıdaki tepkimelerle elde edilir.



Alkil halojenürler aynı zamanda tiyoüreye tepkimeye girerek (kararlı) *S*-alkilizotiyoyüronyum tuzlarını oluştururlar. Meydana gelen bu bileşikler tiyollerin elde edilmesinde kullanılabilirler.



C.2 TIYOLLERİN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Tiyoller çok zayıf hidrojen bağları oluştururlar; tiyollerin hidrojen bağları alkollerin hidrojen bağları kadar kuvvetli değildir. Bu nedenle düşük molekül kütleli tiyoller, benzer molekül kütleli alkollere göre daha düşük kaynama noktasına sahiptirler. Örneğin etantiyol, etanole göre 40°C 'dan daha fazla düşük sıcaklıkta kaynar (78°C 'a karşılık 37°C). Tiyol molekülleri arasındaki hidrojen bağlarının daha zayıf oluşunun kanıtı etantiyol ve onun izomeri olan dimetil sülfürün kaynama noktaları karşılaştırıldığı zaman ortaya çıkar:



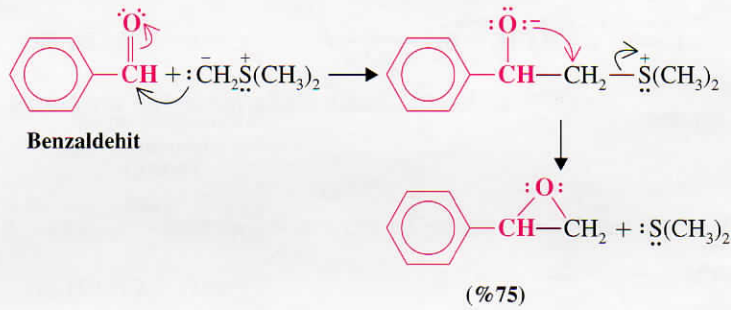
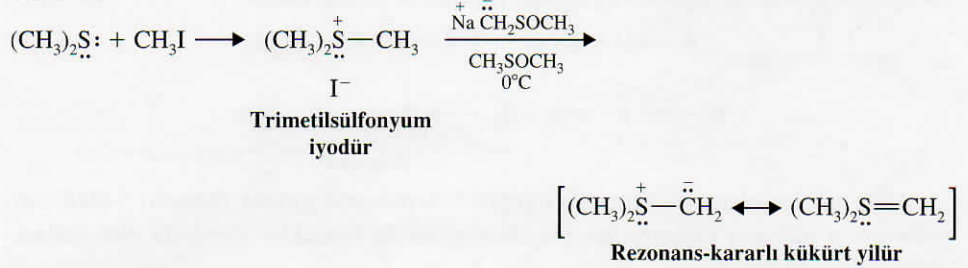
Bazı tiyollerin fiziksel özellikleri Çizelge C.1'de verilmiştir.

Çizelge C.1 Tiyollerin Fiziksel Özellikleri

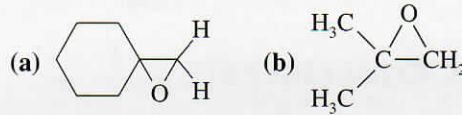
Bileşik	Yapı	en ($^\circ\text{C}$)	kn ($^\circ\text{C}$)
Metantiyol	CH_3SH	-123	6
Etantiyol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$	-144	37
1-Propantiyol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	-113	67
2-Propantiyol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHSH}$	-131	58
1-Bütantiyol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{SH}$	-116	98

C.3 KÜKÜRT YİLÜRLERİN ALDEHİT VE KETONLARA KATILMASI

Kükürt yilürler, bir nükleofil olarak aldehit ve ketonların karbonil karbonuyla da tepkimeye girerler. Oluşan betain genellikle bir alkenden çok bir *epoksit* oluşturmak üzere bozunur.

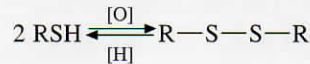


Problem C.1 ➤ Kükürt yilürleri kullanarak aşağıdaki bileşikleri nasıl elde edersiniz?

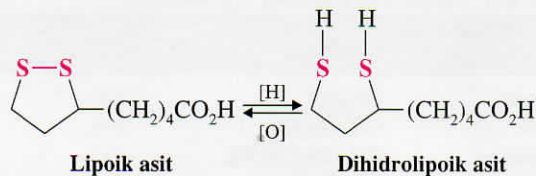


C.4 BİYOKİMYADA TİYOLLER VE DİSÜLFÜRLER

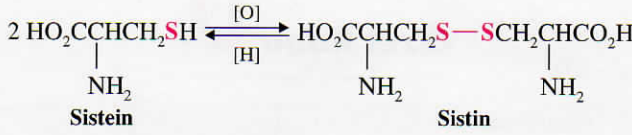
Tiyoller ve disülfürler canlı hücrelerde önemli olan bileşiklerdir ve birçok biyolojik yükseltgenme indirgenme tepkimelerinde birbirlerine dönüşürler.



Örneğin *lipoik asit* biyolojik yükseltgenmede önemli bir kofaktördür, ve yükseltgenme-indirgenme tepkimesine uğrar.



Amino asitlerden *sistein* ve *sistin* benzer yolla birbirine dönüşürler.



Bölüm 24'te göreceğimiz gibi sistin birimlerinin disülfür bağlantıları, protein moleküllerinin toplam şekillerinin belirlenmesinde önemlidir.

Aşağıdaki tepkimelerdeki ürünlerin yapılarını yazınız.

◀ Problem C.2

- (a) Benzil bromür + tiyoüre $\longrightarrow$
 (b) (a)'nın ürünü + $\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$ daha sonra $\text{H}_3\text{O}^+ \longrightarrow$
 (c) (b)'nin ürünü + $\text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow$
 (d) (b)'nin ürünü + $\text{NaOH} \longrightarrow$
 (e) (d)'nin ürünü + benzil bromür $\longrightarrow$

Allil disülfür $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{S}-\text{SCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, sarımsak yağının önemli bir bileşenidir. Allil bromürden başlayarak allil disülfürün sentezini yazınız.

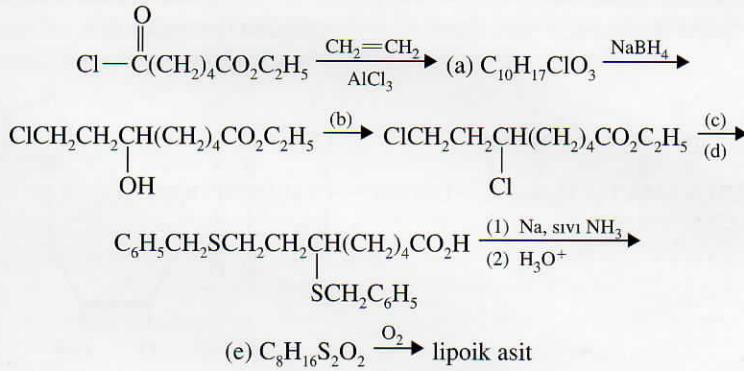
◀ Problem C.3

Allil alkolden başlayarak BAL, $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{OH}$, sentezini tasarlayınız.

◀ Problem C.4

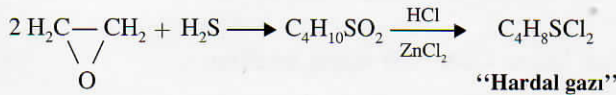
Lipoik asidin sentezi (henüz verilen yapısına bakınız) aşağıda gösterilmiştir. Yazıl-
 mayan reaktifleri ve ara ürünleri yazınız.

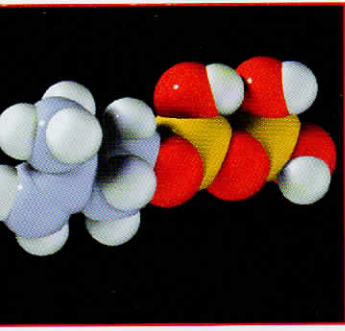
◀ Problem C.5



◀ Problem C.6

I. Dünya Savaşında birçok kimyasal madde savaş gazı olarak kullanılmıştır. Bunlardan biri de güçlü bir kabartıcı etkiye sahip "hardal gazı"dır. (Hardal gazının ismi hardal bitkisinininkine benzer kokusundan gelir. Bu madde gaz değildir, yüksek kaynama noktalı sıvıdır ve küçük damlacıkların bir sisi olarak dağılır.) Hardal gazı aşağıdaki yolla oksirandan sentezlenebilir. Oluşan tepkimeleri gösteriniz.





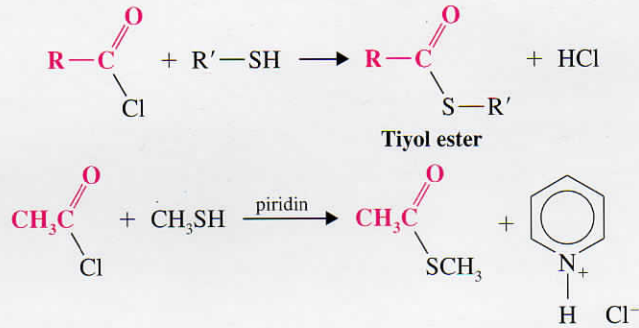
3-Metil-3-bütenil pirofosfat

Özel Konu D

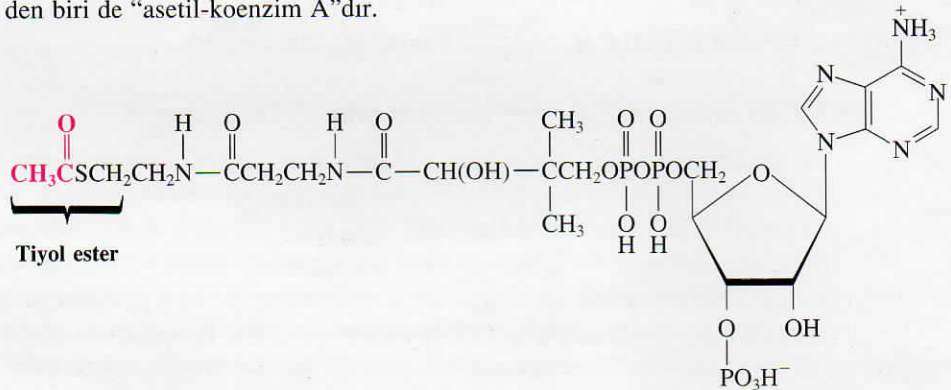
Tiyol Esterleri ve Lipit Biyosentezi

D.1 TIYOL ESTERLERİ

Tiyol esterleri tiyol ve açıl klorürlerin tepkimelerinden elde edilebilirler.

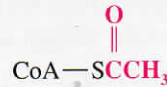


Tiyol esterler, laboratuvar sentezlerinde sıkça kullanılmamasına rağmen canlı hücrelerde oluşan sentezlerde büyük öneme sahiptirler. Biyokimyada önemli tiyol esterlerden biri de "asetil-koenzim A"dır.



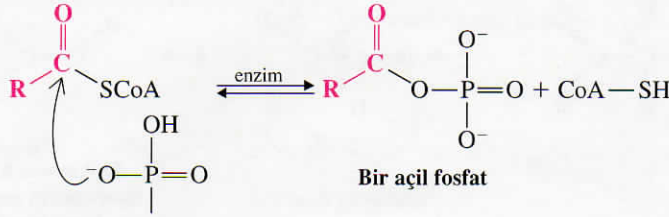
Asetil-koenzim A

Bu karmaşık yapıda, zincirin başlangıcında tiyol esterler bulunur. Bu nedenle asetil-koenzim A için yaygın olarak aşağıdaki kısaltma kullanılır:



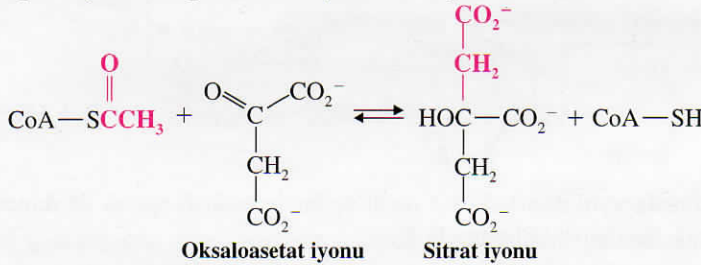
ve koenzim A kendi başına CoA—SH olarak kısaltılır.

Bazı kimyasal tepkimelerde *açıl*-koenzim A *açılleme reaktifi* olarak hareket eder; tişol esterlerin açıl karbonuna nükleofilik atağın olduğı bir tepkimede bir açıl grubunu bir başka nükleofile aktarır. Örneğın,



Bu tepkime *fosfotransasetilaz* enzimi tarafından katalizlenir.

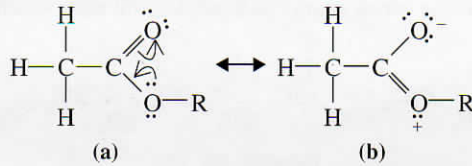
Asetil-koenzim A'nın asetil grubunun α hidrojenleri önemli ölçüde asidiktir. Bunun sonucu olarak asetil-koenzim A aynı zamanda bir nükleofilik *alkilleme reaktifi* olarak da davranır. Örneğın asetil koenzim A, oksaloasetat iyonuyla aldol katılma tepkimesine benzer bir tepkimeyle etkileşerek sitrat iyonunu oluşturur.



Bu tepkime sitrik asit metabolik çevrimine C_2 birimlerinin girmesinin başlangıcıdır ve aynı adlı bileşikler oluşturur.

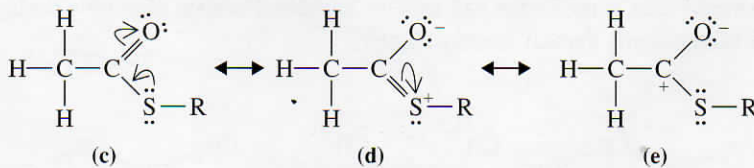
Hemen şu soru aklımıza gelebilir: “Tabiatta niçin tişol esterlerinin kullanımı bu kadar yaygındır?” Veya normal esterlere göre tişol esterler hücrelerde ne tür avantajlar sağlar? Bu soruları cevaplarırken üç etkeni göz önüne almamız gerekir.

1. Aşağıdaki tepkimede (b) türü rezonans yapısı herhangi bir esteri kararlı kılar ve karbonil grubuna nükleofilik atağa karşı önleyici etki yapar.



Bu yapı daha önemli bir katkı sağlar.

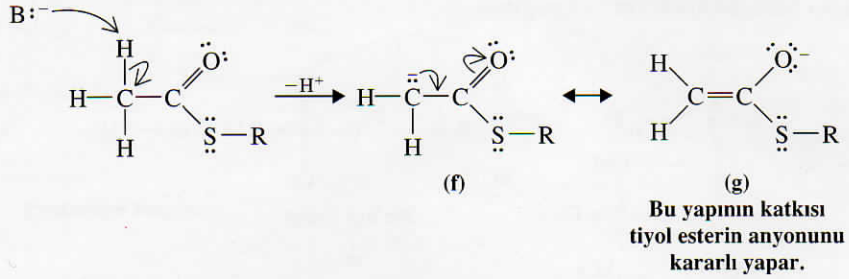
Bunun aksine tişol esterler benzer rezonans katkısıyla aynı ölçüde kararlı olamazlar. Çünkü aşağıdaki yapılardan biri olan (d) yapısının var olması için kükürdün 3p orbitali ile karbonun 2p orbitali arasında örtüşme gerekir. Bu örtüşme etkili değildir. Bu nedenle (d)'nin rezonans kararlılığı etkili değildir. (e) Yapısının gerçek yapıya katkısı daha fazladır. Bu bakımdan tişol esterler nükleofilik atağa daha açıktır.



Bu yapının önemli bir katkısı yoktur.

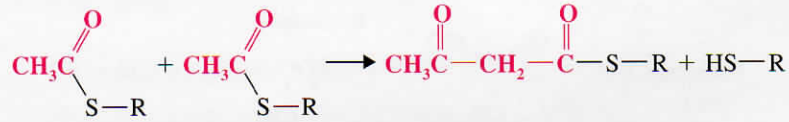
Bu yapı, karbonil karbon atomunu nükleofilik atağa duyarlı yapar.

2. Benzer (g) yapısının rezonans katkısı, tiyo esterlerin α hidrojenlerini normal esterlerden daha asidik yapar.



3. Tiyo esterlerin karbon-kükürt bağları normal esterlerin karbon-oksijen bağlarından daha zayıftır; $-SR$, $-OR$ 'den daha iyi ayrılan gruptur.

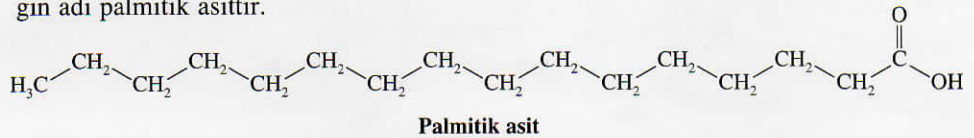
1 ve 3 etkenleri tiyo esterleri *açılma reaktifi* olarak daha etkili yapar; ikinci etken, daha etkili nükleofilik *alkilleme reaktifi* olmalarını sağlar. Bu bakımdan aşağıdaki gibi benzer tepkimeleri gördüğümüzde şaşırılmamalıyız.



Bu tepkimede tiyo esterlerin bir molü *açılma reaktifi* olarak ve ikincisi *alkilleme reaktifi* olarak davranır (Alt bölüm D.2).

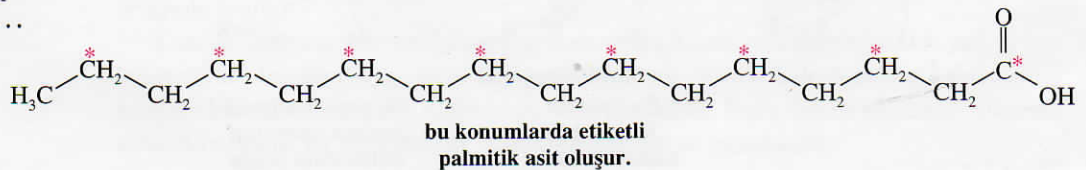
D.2 YAĞ ASİTLERİNİN BİYOSENTEZİ

Hücre duvarları, katı yağlar ve sıvı yağlar, uzun zincirli karboksilik asit esterlerini (genellikle C_{14} , C_{16} ve C_{18}) içerirler ve bunlar yağ asitleri olarak adlandırılırlar. Yağ asitleri lipitlerdir, biyomoleküllerin hidrofobik ailesini oluştururlar ve bunlar Bölüm 23'te anlatılacaktır. Yağ asitlerine örnek olarak heksadekanoik asiti verebiliriz. Bu asidin yaygın adı palmitik asittir.

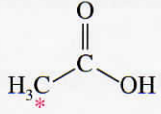


Doğal olarak oluşan yağ asitlerinin çoğunluğu çift sayıda karbon atomlarından oluşmuştur, bu da asitlerin iki karbonlu birimlerden oluştuğunu göstermektedir. 1893 yıllarında bu birimlerin asetat (CH_3COO^-) olabileceği ifade edilmiştir. Seneler sonra, radyoaktif olarak etkilenebilecek bileşikler kullanılmaya başlandığında bu varsayım da kanıtlanmıştır.

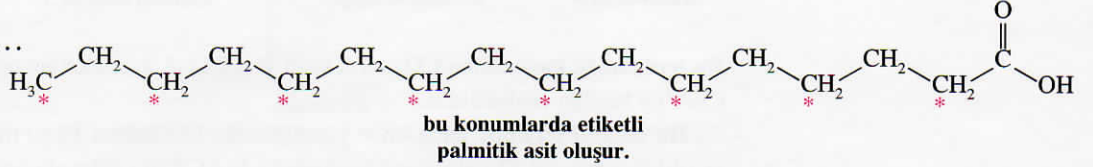
Bir organizma, karboksil grubundaki karbonu karbon-14 izotopuyla etiketli asetik asitle beslendiğinde, sentezlenen yağ asitleri, karboksil karbon atomuyla başlayan ve bir atlayarak etiketlenmiş karbon atomları içerir.



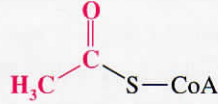
Buna karşılık metil karbon atomu etiketli asetik asitle beslenmede ise farklı fakat yine bir atlayarak etiketli karbon atomları grubu içeren bir yağ asidi oluşur.



¹⁴C-metil-etiketli
asetik asitle beslenme ...



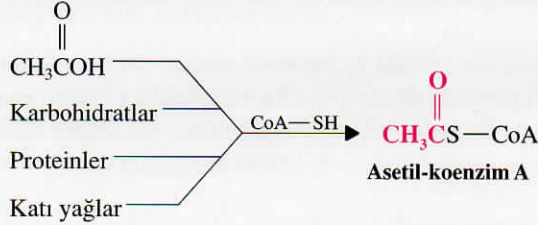
Günümüzde yağ asitlerinin biyosentezinin asetil koenzim A ile başladığı bilinmektedir.



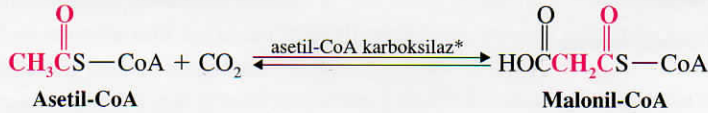
Aşağıdaki bağ-çizgi formülü, asetil-koenzim A'dan palmitik asite giren ikili karbon birimlerinin yerlerini göstermektedir.



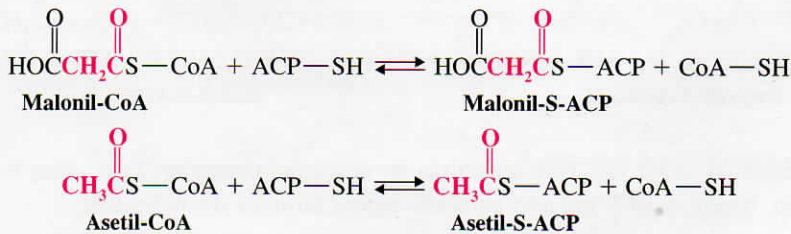
Asetil-koenzim A'nın asetil kısmı asetik asitten hücre içerisinde sentezlenebilir; aynı zamanda karbohidratlardan, proteinlerden ve yağlardan da sentezlenebilir.



Asetil koenzim A'nın metil grubu tiyol esterinin bir kısmı olduğundan kondensleşme tepkimelerine karşı etkindir (Alt bölüm D.1), doğa onu tekrar *malonik koenzim A* ya dönüştürerek etkinleştirir.

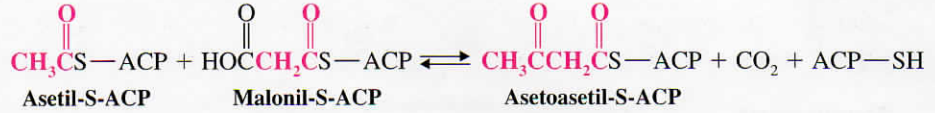


Yağ asitlerinin sentezinde sonraki basamak, malonil-koenzim A ve asetil-koenzim A'nın açıl gruplarının *açıl taşıyıcı protein* veya ACP — SH denilen bir koenzimin tiyol gruplarına aktarılmasını içerir.



* Bu basamak aynı zamanda 1 mol adenozin trifosfat (Alt bölüm 22.1B) ve karbon dioksiti transfer eden bir enzim gerektirir.

Asetil-S-ACP ve malonil-S-ACP daha sonra kendi aralarında kondenseleşerek asetoasetil-S-ACP oluştururlar.



Bu tepkimede kaybedilen CO₂ molekülü asetil-CoA karboksilaz tepkimesinde malonil-CoA'ya katılan moleküldür.

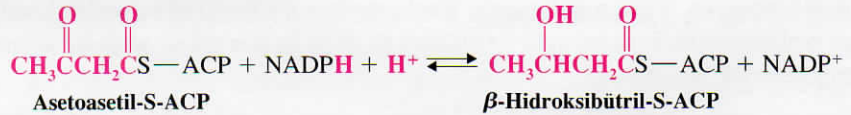
Bu önemli tepkime daha önce gördüğümüz (Alt bölüm 19.4) malonik ester sentezi-ne oldukça benzer. Örnek olarak asetoasetil-S-ACP'nin daha ekonomik sentezinin 2 mol asetil-S-ACP'nin basit kondenseleşmesi olduğunu düşünebiliriz.



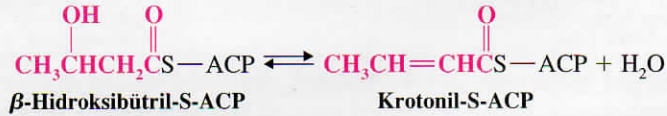
Bu tepkimeyle ilgili çalışmalar, tepkimenin oldukça *endotermik* olduğunu göstermiştir ve dengenin yönü büyük ölçüde sol tarafa yönelmektedir. Bunun aksine asetil-S-ACP ve malonil-S-ACP'nin kondenseleşmesi oldukça *eksotermiktir* ve dengenin yönü büyük ölçüde sağdır. Malonil-S-ACP kullanılarak yapılan kondenseleşmede *oldukça kararlı bir ürün olan karbon dioksit meydana gelir*. Bu sonuç termodinamik olarak da yeğlenir. Bu bakımdan malonil grubunun dekarboksilasyonu, kondensasyona termodinamik yardım sağlar.

Yağ asidin sentezinde sonraki üç basamak asetoasetil-S-ACP'nin asetoasetil grubunu bütiril (bütanoil) grubuna dönüştürür. Bu basamaklar (1) keto grubunun indirgenmesini (indirgeyici reaktif olarak NADPH* kullanılır), (2) alkollerin dehidrasyonunu ve, (3) ikili bağın indirgenmesini (tekrar NADPH kullanılır) içerir.

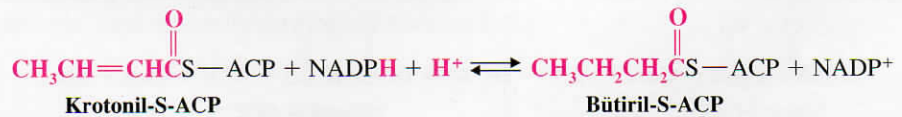
Keto Grubunun İndirgenmesi



Alkolün Dehidrasyonu



İkili Bağın İndirgenmesi

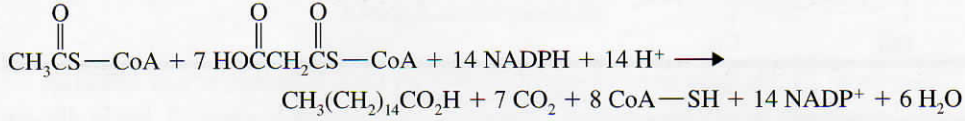


Bu basamaklar bir yağ asidi sentezinin bir çevrimini tamamlar. Tam sonuç iki asetat biriminin, bütinil-S-ACP'nin dört karbonlu bütirat birimine dönüşümüdür.

* NADPH *nikotinamit adenin dinükleotit fosfatı* (indirgenmiş şekli). Yapısı ve fonksiyonu NADH'ye çok benzeyen bir koenzimdir (bkz. Bölüm 12 girişi ve Alt bölüm 14.10).

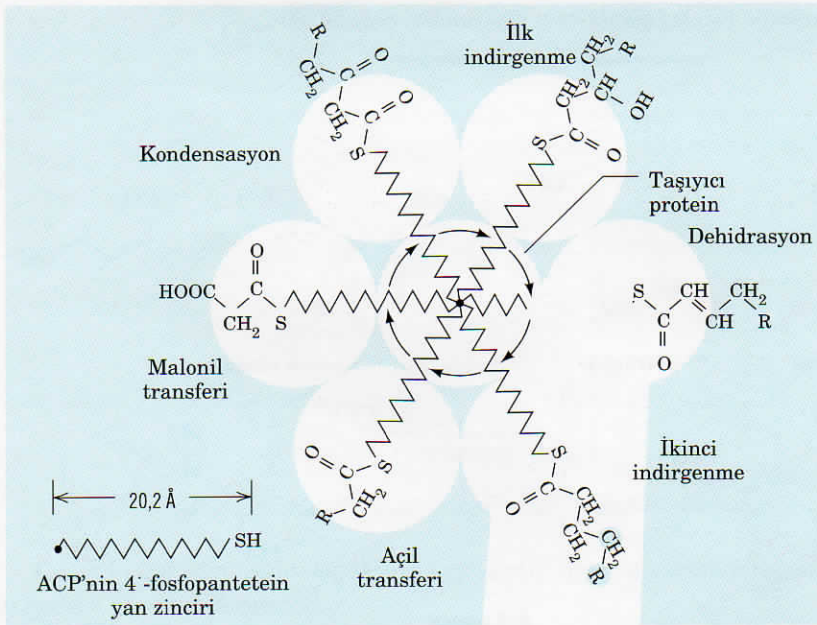
(Şüphesiz bu dönüşüm bir karbon dioksit molekülünün oldukça önemli olan araya girmesini gerektirir.) Bu noktada, bir başka çevrim başlar ve iki fazla karbon atomu eklenerek zincir uzar.

Takip eden çevrimlerde zincire iki karbonlu birimler katılarak uzun zincirli yağ asidi oluşur. Örneğin palmitik asitin sentezinin toplam eşitliği aşağıdaki gibi yazılabilir.



Yağ asidi sentezinin en önemli özelliklerinden biri bütün çevrimin dimerik çok fonksiyonlu bir enzim tarafından gerçekleştirilmesidir. Bu enzimin molekül kütlesi 2.300.000* olarak tahmin edilmiştir ve *yağ asidi sintetaz* olarak adlandırılır. Sentez, başlangıç maddesi olan asetil-S-ACP'nin bir molekülü ile başlar, daha sonra; örneğin palmitik asitin sentezinde, malonil-S-ACP'nin yedi molekülünün başarılı bir şekilde birbirini izleyen kondensasyonları olur. Her bir kondensasyonu indirgenme, dehidrasyon ve indirgenme takip eder. Bir C₁₆ zincirinin senteziyle sonuçlanan bu basamakların tamamı enzimden yağ asidi bırakılmadan önce gerçekleşir.

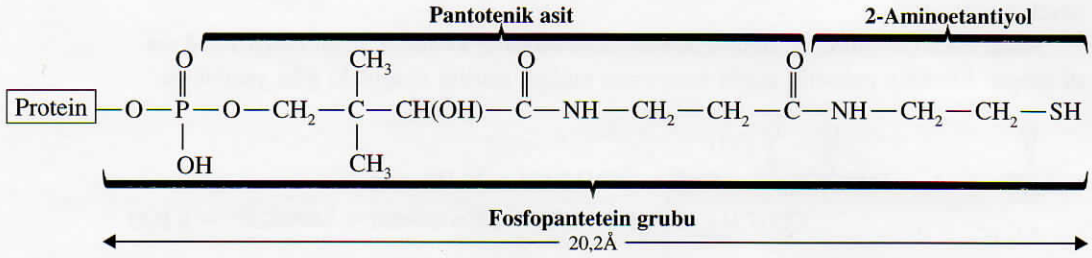
E. coli'den açıl taşıyıcı protein izole edilmiş ve saflaştırılmıştır; molekül kütlesi yaklaşık 10.000'dir. Hayvanlardaki taşıyıcı, daha büyük olan çok fonksiyonlu enziminin bir kısmıdır. Taşıyıcı proteinlerin her iki türü de *fosfopantetein* olarak adlandırılan koenzim A'ya (Alt bölüm D.1) benzeyen zincir grubunu içerir. ACP'de bu zincir proteine



Şekil D.1 Yağ asidi sintetaz kompleksinde bir döndürme kolu gibi görülen fosfopantetein grubu [Lehninger, A. L. *Biochemistry*; Worth: New York, 1970; s 519'dan izin alınarak uyarlanmıştır.]

* Maya hücrelerinden izole edilmiştir. Farklı kaynaklardan elde edilen yağ asidi sintetazları farklı molekül kütlelerine sahiptir. Örneğin güvercin karaciğerinden elde edilen yağ asidi sintetazın molekül kütlesi 450.000 dir.

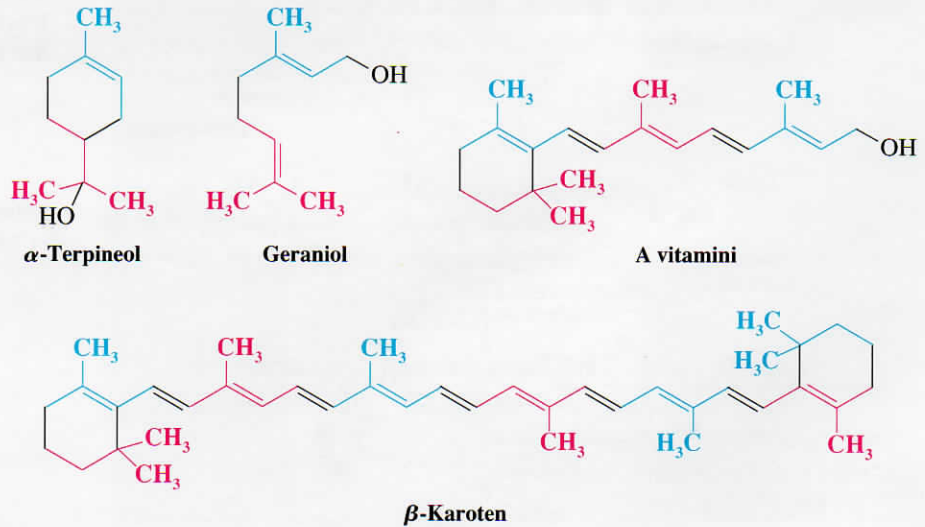
bağlıdır (koenzim A'da adenozin fosfata bağlıdır):



Fospantetein grubunun uzunluğu 20,2 Å'dur ve bu grup, enzimin bir aktif yüzünden bir diğerine büyüyen açıl zincirinin taşınmasını sağlar (Şekil D.1).

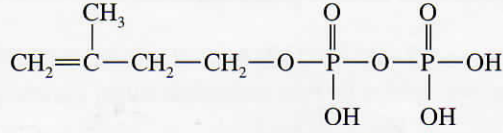
D.3 İZOPRENOİT BİLEŞİKLERİNİN BİYOSENTEZİ

İzoprenoit bileşikler lipit biyomoleküllerinin bir başka türüdür. Bunlardan bazıları α -terpineol, geraniol, A vitamini, ve β -karoten, steroidler (yani, kolesterol, kortizon, estrogen ve testosteron) gibi doğal ürünler ve bu tür birçok bileşiktir. Terpenler daha sonra Bölüm 23'te incelenecektir. Ancak şimdi bunların biyosentezlerinde yer alan ve daha önceki bölümlerde incelediğimiz bazı tepkimeleri ele alacağız.



Terpen ve terpenoitlerin sentezlerinde temel yapı taşı 3-metil-3-bütenil pirofosfattır. Bu bileşiklerin beş karbon atomu, izoprenoit bileşiklerinde "izopren birimlerinin" ana

kaynağıdır. (Aşağıda izopren birimleri mavi ve kırmızı çizgilerle gösterilmiştir.)

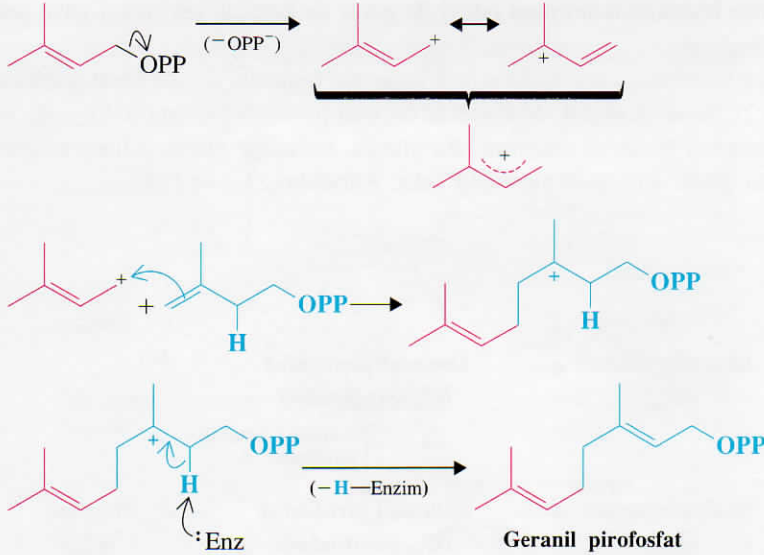


3-Metil-3-bütenil pirofosfat

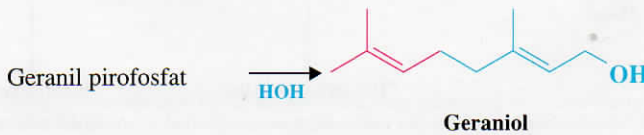
Altbölüm D.4'te 3-metil-3-bütenil pirofosfatın biyosentezinin nasıl olduğu inceleyeceğiz. İlk olarak C₅ izopren birimlerinin birbirlerine bağlanış şekillerini düşünelim. Gerekli ilk basamak 3-metil-2-bütenil pirofosfatın 3-metil-3-bütenil pirofosfattan enzimatik oluşumudur. Bu izomerleşme bir dengeye ulaşır ve böylece her iki bileşik de hücrede kullanılabilir.



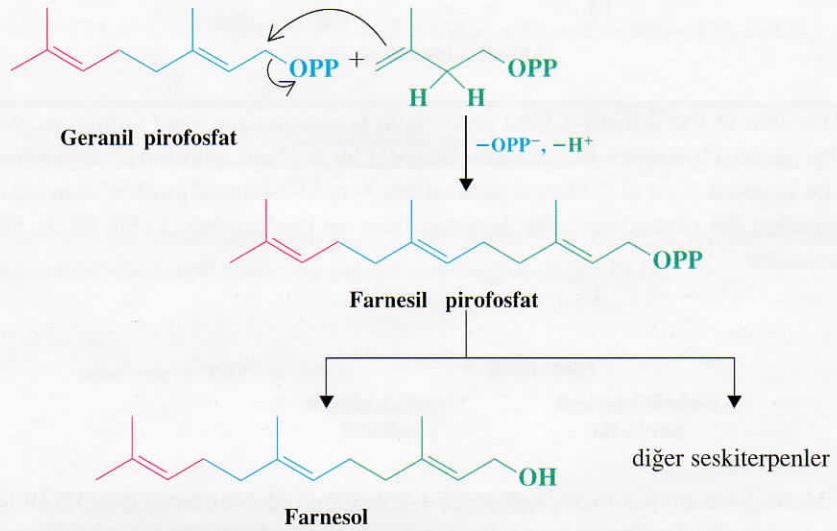
3-Metil-2-bütenil pirofosfat ve 3-metil-3-bütenil pirofosfatın birleşmesi bir allilik katyonun enzimatik oluşumunu içerir. Burada pirofosfat grubu doğal bir ayrılan grup olarak davranır. Biyokimyasal süreçlerde birçok durumda bu, pirofosfat grubu üzerinde gerçekleşir. İki C₅ biriminin kondenseleşmesiyle geranil pirofosfat olarak adlandırılan bir C₁₀ bileşiği oluşur.



Geranil pirofosfat mono terpenlerin kaynağıdır; örneğin geranil pirofosfatın hidrolizi sonucu geraniol oluşur.



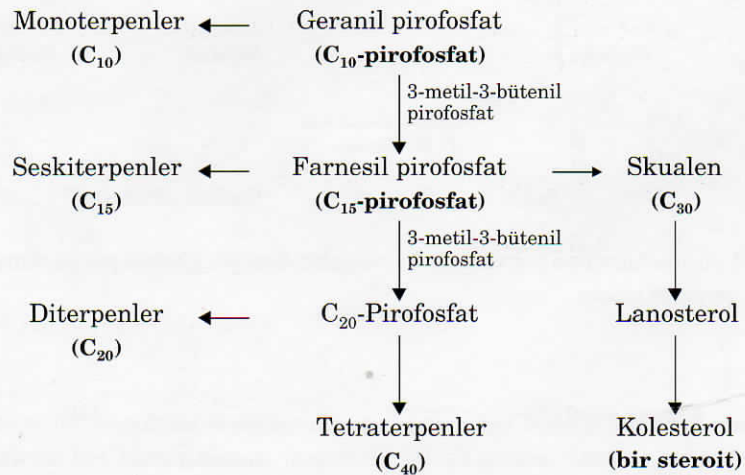
Geranil pirofosfat ayrıca 3-metil-3-bütenil pirofosfatla kondenseleşerek C_{15} seskiterpenlerin öncü maddesi olan farnesil pirofosfatı oluşturur.

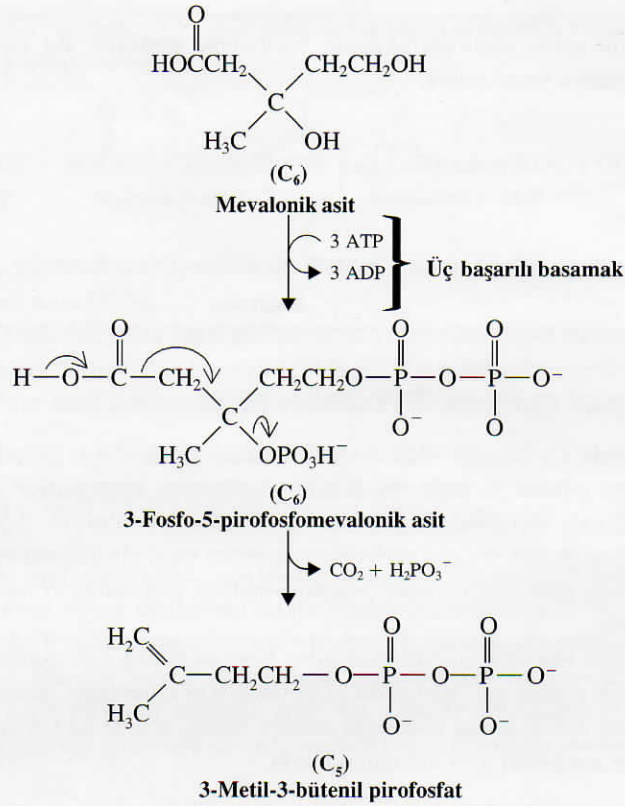


Farnesol, ambrette yağından izole edilmiştir. Leylak kokusundadır. Farnesol aynı zamanda bazı böceklerde hormon ödevi de görür ve kurtcuk şeklinden güve şekline dönüşümü başlatır.

Benzer kondenseleşme tepkimeleri diğer tür terpenler içinde öncü maddeler sağlar (Şekil D.2). Buna ek olarak iki molekül farnesil pirofosfatın kuyruk-kuyruğa indirgeyici kenetlenmesi skualeni oluşturur. Bu bileşik, *steroitler* olarak bilinen izoprenoitlerin önemli bir grubu için öncü maddedir (bkz. Altbölüm 23.4 ve D.4).

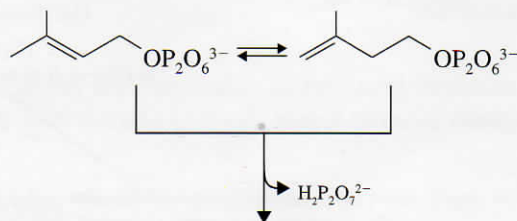
Şekil D.2 Terpenler ve steroitlerin biyosentetik oluşumunda izlenen yol.

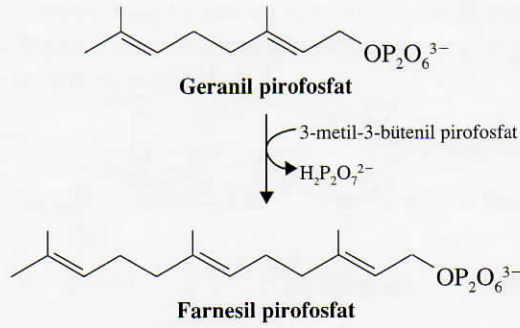




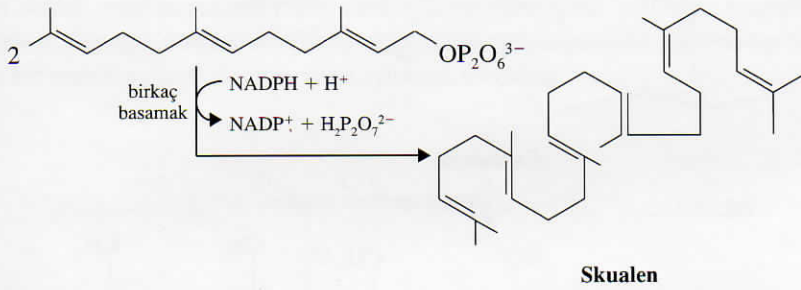
Bu sentetik yolun ilk basamağı oldukça açıktır. Asetil-CoA (bir mol asetattan) ve asetoasetil-CoA (2 mol asetattan) kondenseleşerek C_6 bileşiğini, β -hidroksi- β -metil glutaril-CoA'yı oluşturur. Bu basamağı, β -hidroksi- β -glutaril-CoA'nın tiyol ester gruplarının mevalonik asitin birincil alkollerine enzimatik indirgenmesi takip eder. Bu basamağı katalizleyen enzim HMG-CoA reduktaz olarak adlandırılır (HMG, β -hidroksi- β -metil glutarildir) ve bu basamak kolesterolün biyosentezinde tepkime hızını belirleyen basamaktır. Bu yolu bulmanın anahtarı, bir ara ürün olan mevalonik asitin keşfi olmuştur ve daha sonra bu C_6 bileşiği beş karbonlu 3-metil-3-bütenil pirofosfata başarılı bir şekilde, fosforlama ve dekarboksilasyonla, dönüştürülmüştür.

Daha önce gördüğümüz gibi (Altbölüm D.3) 3-metil-3-bütenil pirofosfat izomerleşerek, içerisinde 3-metil-2-bütenil pirofosfatın da bulunduğu bir denge karışımı oluşturur ve bu iki bileşik, geranil pirofosfatı (C_{10} bileşiği) oluşturmak üzere kondenseleşir. Bu bileşik de 3-metil-3-bütenil pirofosfatın diğer bir molüyle kondenseleşerek bir C_{15} bileşiği olan farnezil pirofosfatı oluşturur. (Geranil pirofosfat ve farnezil pirofosfat mono-seski terpenlerin öncü maddeleridir; (bkz. Altbölüm D.3.)

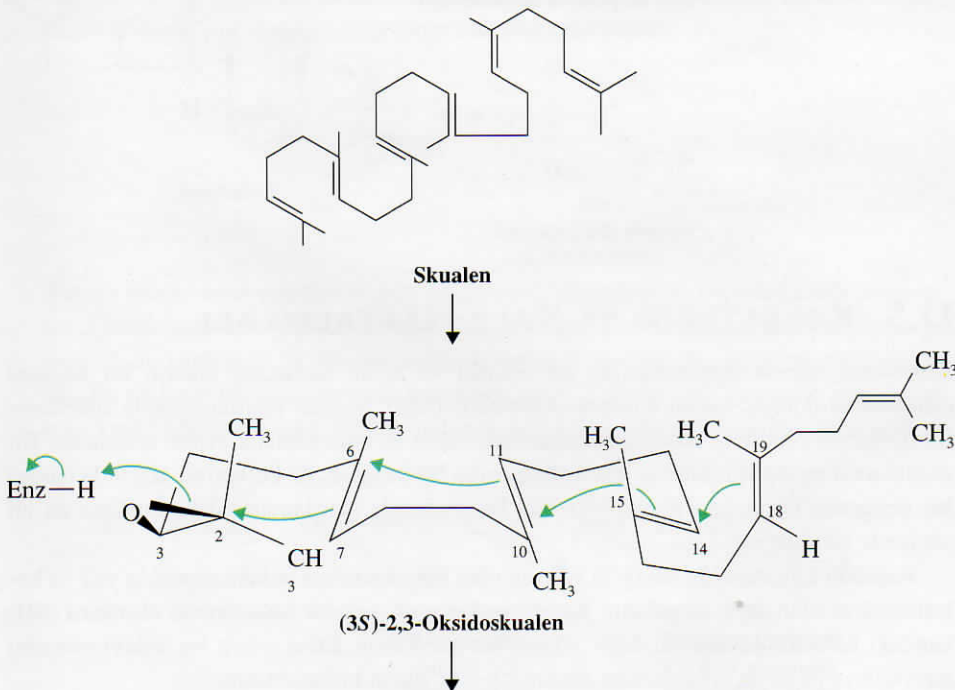


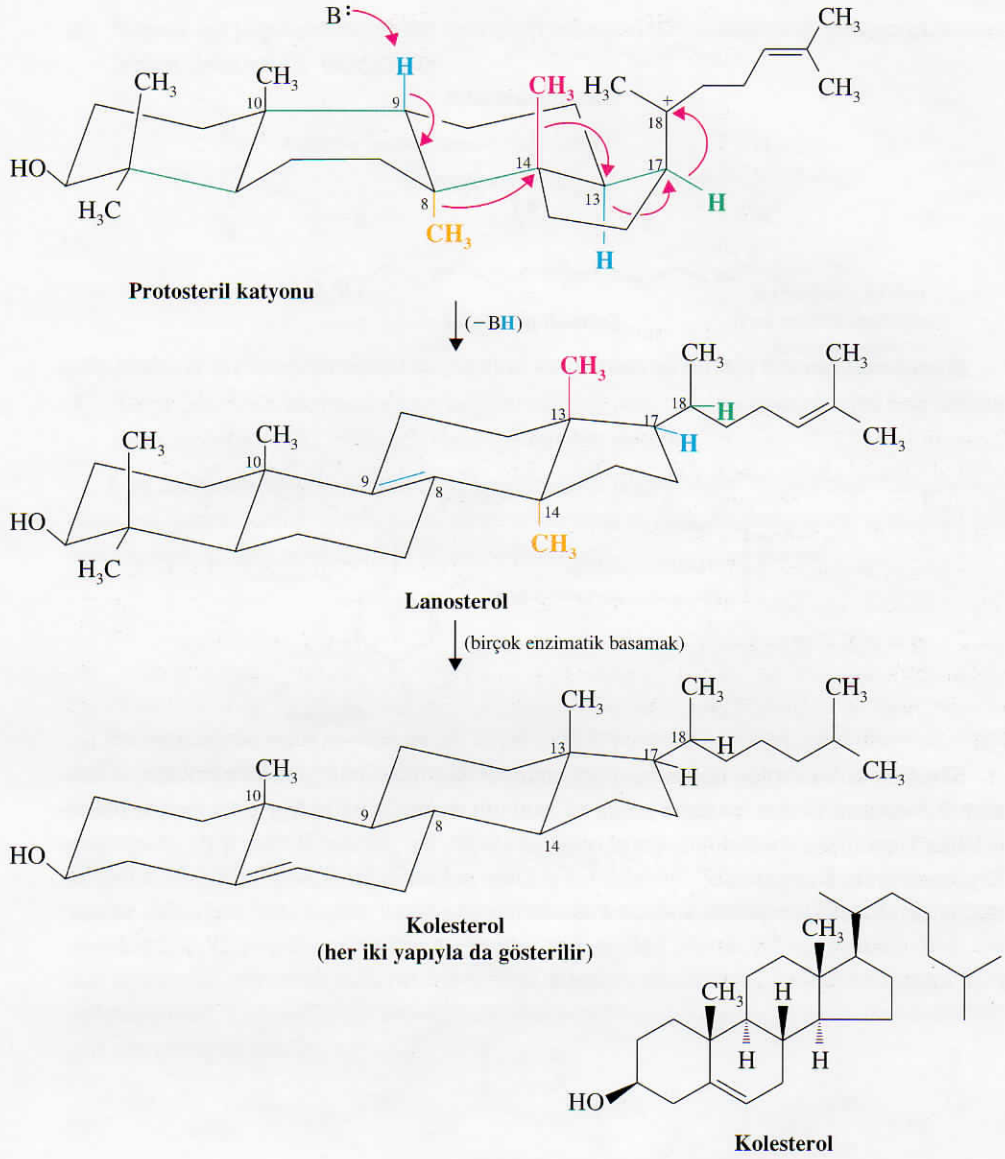


İki molekül farnesil pirofosfat daha sonra indirgeyici kondenseleşmeyle skualeni oluşturur.



Skualen, kolesterolün doğrudan öncü maddesidir. Skualenin yükseltgenmesiyle skualen 2,3-epoksit oluşur ve daha sonra eş zamanlı metanür ve hidrür göçmesiyle bir seri halka kapanması sonucu lanosterol meydana gelir. Bu yöntem Bölüm 8'de "Kolesterol Biyosentezinin Kimyasında" ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır. Lanosterol daha sonra bir seri enzim katalizli tepkime sonucu kolesterola dönüşür.

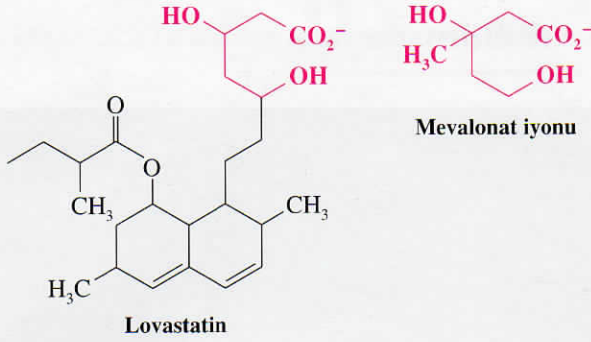




D.5 KOLESTEROL VE KALP HASTALIKLARI

Kolesterol, steroid hormonlarının bir öncüsü ve hücre zarlarının önemli bir bileşeni olmasından dolayı, yaşam için çok önemlidir. Diğer taraftan atardamarlarda kolesterolün birikmesi ölümlere sebep olan atherosclerosis ve kalp hastalıklarının nedenidir. Bir organizmanın sağlıklı olması için kolesterolün biyosentezi ile kullanımı arasında hassas bir dengenin kurulması gerekmektedir. Bu durumda atardamarlardaki birikme en alt seviyede tutulur.

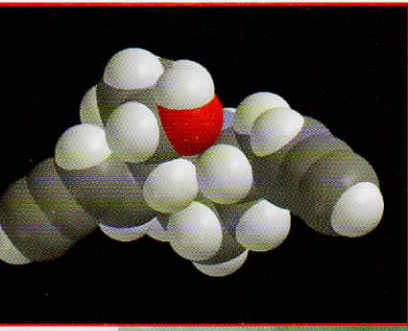
Kandaki kolesterolün seviyesi yüksek olan bazı hastalara tedavi amacıyla yağ ve kolesterolü az olan diyet uygulanır. **Kalıtımsal olarak yüksek kolesterolü olanlara (FH)** kandaki kolesterolü azaltan diğer yöntemler gereklidir. Buna örnek bir tedavi yöntemi *mevinolin* olarak da adlandırılan *lovastatin* adlı ilacın kullanımıdır.



Lovastatin, yapısının bir bölümü mevalonat iyonuna benzediği için kolesterol biyosentezindeki hız belirleyen basamağı katalizleyen enzimin, yani HMG-CoA redüktazın (Alt bölüm D.4) aktif bölgesine bağlanır. Lovastatin, bu enzimin yarışan bir inhibitörü olarak davranır ve böylece kolesterol sentezini azaltır. Lovastatin tedavisinde serumdaki kolesterol seviyesinin %30'lara kadar azaltılması mümkündür.

Karaciğerde sentezlenen kolesterol ya sindirim esnasında kullanılan safra asidine dönüşür ya da kanla taşınmak üzere esterleşir. Kolesterol, yoğunluklarına göre adlandırılan lipoprotein kompleksleri şeklinde kanda taşınır ve hücrelerde tutulur. **Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)** kolesterolü karaciğerden daha dış dokulara taşır. **Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)**, safra asitleri halinde karaciğer tarafından atılan atık kolestrolleri tekrar karaciğere taşır. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler atardamarlarda biriken kolestrolü azalttığından "iyi kolesterol" olarak adlandırılır. Kalp hastalıklarına neden olan atardamarlarda birikmiş kolesterolün yüksek seviyedeki LDL ile ilişkili olmasından dolayı LDL "kötü kolesterol" olarak adlandırılmıştır.

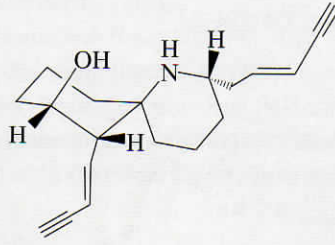
Bununla birlikte karaciğerden bağırsaklara akan safra asitleri, karaciğere etkili bir şekilde geri taşınır. Bunun keşfedilmesi, safra asitlerini bağlayan ve bağırsaklarda onların yeniden soğurulmasını engelleyen reçinelerin yenilmesi yoluyla kolesterolün düşürülmesini amaçlayan bir başka yöntemin gelişmesine yol açmıştır.



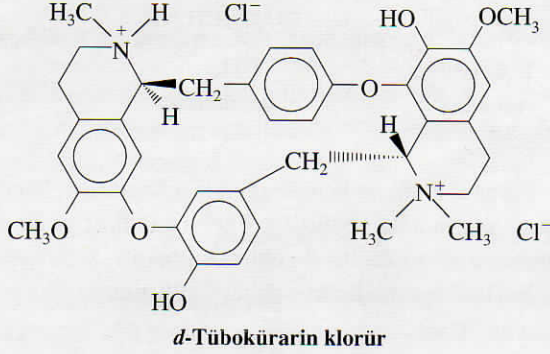
Aminler

Nörotoksinler ve Sinir İleticileri

Kolombiya zehirli ok kurbağaları küçük, güzel ve ölümcüldür. Histriyonikatoksin denen bir zehir üretirler. Amin yapısında olan bu zehir, kurbanın solunum kaslarını felç eder ve nefes alamayarak ölmesine neden olur. (Histriyonikatoksinin moleküler modeli yukarıda verilmiştir.) Amazon yerlilerinin ok uçlarına sürdükleri kürar adı verilen zehir, bir çeşit sarmaşıktan elde edilen bileşiklerin bir karışımıdır. Karışım içinde bulunan ve *d*-tübokürrarin denen bileşik felce neden olan diğer bir nörotoksindir. Histriyonikatoksin ve *d*-tübokürrarin, önemli bir sinir ileticisi olan asetilkolinin faaliyetlerini durdururlar.

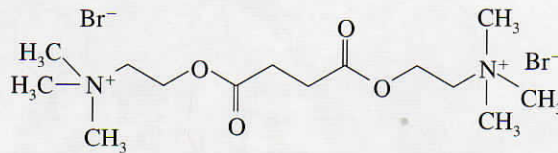


Histriyonikatoksin



d-Tübokürarin ve asetilkolinin her ikisi de dört gruba bağlı bir azot atomu taşırlar (*d*-tübokürarinde iki azot). Azot atomları formal pozitif yük taşırlar ve bu nedenle, her iki bileşik de kuaterner amonyum tuzları sınıfına girerler (Alt bölüm 20.3C). Kuaterner amonyum grubunun bulunması önemlidir, çünkü asetilkolin alıcısına bağlanma buradan olur. Sinir dürtülerinin taşınması sırasında asetilkolin, alıcıya bağlanır. Bu bağlanma, hücre zarını depolarize eder ve bir konformasyon değişimine neden olarak, Na^+ ve K^+ katyonlarının hücreye sıra ile girip çıkmasını sağlayan bir kanal açar. Bu kanaldan, 2 milisaniye içinde, her bir katyondan yaklaşık 20.000 tanesi hücreye girip çıkar. *d*-Tübokürarin, asetilkoline benzeyen yapısından dolayı bu alıcıya bağlanırsa, asetilkolinin buraya bağlanmasını engeller ve böylece, iyon kanalının açılmasını önler. Zarın depolarize olamaması (zarın depolarize olması sinir dürtüsü başlatır) felce neden olur.

d-Tübokürarin ve histriyonikatoksin birer zehir olmalarına karşın bilimsel araştırmalarda yararlı olmuşlardır. Örneğin, normal solunum düzeni dışında durumlar gerektiren solunum fizyolojisi deneylerinde, gönüllü bir deneğin solunumunu geçici olarak felç etmede, kürar kullanılmıştır. Denek, deney başladığı andan, kürarın etkisi geçinceye kadar yapay bir solunum cihazına bağlanmıştır. *d*-Tübokürarin de tıpkı süksinilkolin bromür gibi solunum kaslarını felç etme özelliğine sahip olduğundan, bazı ameliyatlarda kas gevşeticisi olarak kullanılır.



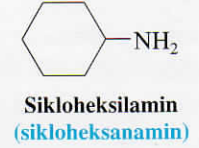
Süksinilkolin bromür

- 20.1 Adlandırma
- 20.2 Aminlerin Fiziksel Özellikleri ve Yapıları
- 20.3 Aminlerin Bazlığı: Amin Tuzları
- 20.4 Biyolojik Önemi Olan Bazı Aminler
- 20.5 Aminlerin Eldesi
- 20.6 Aminlerin Tepkimeleri
- 20.7 Aminlerin Nitröz Asitle Tepkimeleri
- 20.8 Arendiozoniyum Tuzlarının Yer Değiştirme Tepkimeleri
- 20.9 Arendiazonyum Tuzlarının Kenetlenme Tepkimeleri
- 20.10 Aminlerin Sülfonil Klorürle Tepkimeleri
- 20.11 Sülfü İlaçları: Sülfanilamid
- 20.12 Aminlerin Analizi
- 20.13 Amonyum Bileşiklerini İçeren Ayrılmalar

20.1 ADLANDIRMA

Yaygın adlandırmada pek çok birincil amin *alkilaminler* olarak adlandırılırlar. Sistematik adlandırmada ise NH_2 grubunun bağlandığı zincir ya da halka sisteminin adının sonuna *-amin* son eki eklenir (aşağıda parantez içindeki mavi adlar). Aminler azot atomuna bağlı organik grupların sayısına göre birincil (1°), ikincil (2°) veya üçüncül (3°) diye sınıflandırılırlar (Alt bölüm 2.9).

Birincil Aminler

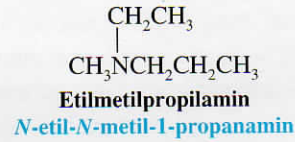


Pek çok ikincil ve üçüncül amin de benzer şekilde adlandırılır. Yaygın adlandırmada azota bağlı organik grupların adları belirtilir. Eğer azota ikisi ya da üçü de aynı olan organik gruplar bağlanmışsa *di-* ya da *tri-* ön ekleri kullanılır. Sistematik adlandırmada ise süstitüentin azota bağlı olduğunu belirtmek için, süstitüent adının önüne *N* ön eki yazılır.

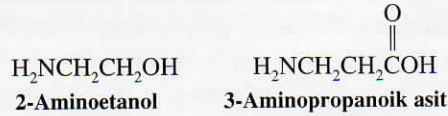
İkincil Aminler



İkincil Aminler

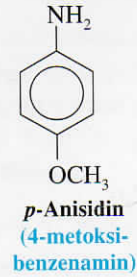
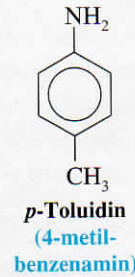
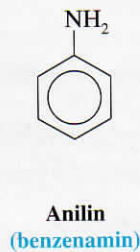


IUPAC adlandırma sisteminde $-\text{NH}_2$ süstitüentine *amino* grubu denir. Bu sistemi bir $-\text{OH}$ ya da bir $-\text{CO}_2\text{H}$ grubu içeren aminleri adlandırmakta sık sık kullanırız.



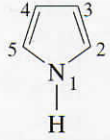
20.1A Arilaminler

Yaygın **arilaminlerden** dördünün adları aşağıda verilmiştir:



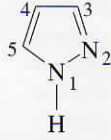
20.1B Heterohalkalı (Heterosiklik) Aminler

Önemli bazı **heterohalkalı aminler**in yaygın adları vardır. Sistematik adlandırmada, karışık gelen hidrokarbondaki karbon atomları yerine geçen azot atomlarını belirtmek için *aza-*, *diaza-* ve *triaz-* ön ekleri kullanılır.



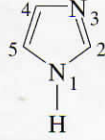
Pirol

(1-azasiklopenta-2,4-dien)



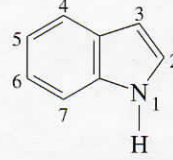
Pirazol

(1,2-diazasiklopenta-2,4-dien)



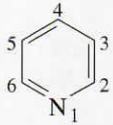
İmidazole

(1,3-diazasiklopenta-2,4-dien)



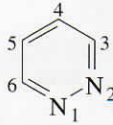
İndol

(1-azinden)



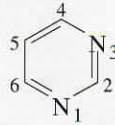
Piridin

(azabenzen)



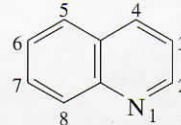
Piridazin

(1,2-diazabenzen)



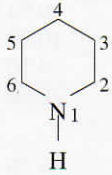
Pirimidin

(1,3-diazabenzen)



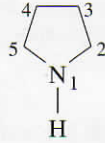
Kinolin

(1-azanaftalin)



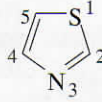
Piperidin

(azasikloheksan)



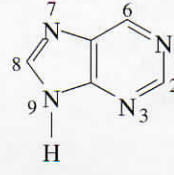
Pirolidin

(azasiklopentan)



Tiyazol

(1-tiya-3-azasiklopenta-2,4-dien)



Purin

20.2 AMİNLERİN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ VE YAPILARI

20.2A Fiziksel Özellikler

Aminler orta polarlıkta bileşiklerdir. Kaynama noktaları benzer molekül kütleli alkanlardan yüksek, alkollerden düşüktür. Birincil ve ikincil aminlerin molekülleri birbirleriyle ve suyla güçlü hidrojen bağları oluşturabilirler. Üçüncül aminlerin molekülleri birbirleriyle hidrojen bağları yapamazlar, ama su ya da diğer hidroksilli çözücülerin molekülleri ile hidrojen bağları yapabilirler. Bu nedenle, üçüncül aminler benzer molekül kütleli birincil ve ikincil aminlerden daha düşük sıcaklıklarda kaynarlar. Küçük molekül kütleli bütün aminler suda çok çözünürler.

Çizelge 20.1'de bazı yaygın aminlerin fiziksel özellikleri verilmiştir.

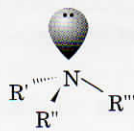
20.2B Aminlerin Yapısı

Pek çok aminin azot atomu, amonyaktaki gibi, yaklaşık sp^3 melezleşmesi yapmıştır. Üç alkil grubu (ya da hidrojen atomları) bir düzgün dörtyüzlünün üç köşesine bağlanır, dördüncü sp^3 orbitalinde ortaklaşmamış bir elektron çifti bulunur. Aminin bu şekli, azota bağlı atomların yerleri dikkate alınarak, **üçgen piramit** diye adlandırılır (Alt bölüm 1.16). Bununla birlikte ortaklaşmamış elektron çifti sanki bir grupmuş gibi düşünüle-

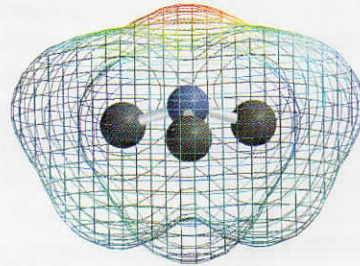
Çizelge 20.1 Aminlerin Fiziksel Özellikleri

Adı	Yapısı	en (°C)	kn (°C)	Suda çözünürlüğü (25°C) (g 100 mL ⁻¹)	pKa (amonyum iyonu)
Birincil Aminler					
Metilamin	CH ₃ NH ₂	-94	-6	Çok çözünür	10,64
Etilamin	CH ₃ CH ₂ NH ₂	-81	17	Çok çözünür	10,75
Propilamin	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-83	49	Çok çözünür	10,67
İzopropilamin	(CH ₃) ₂ CHNH ₂	-101	33	Çok çözünür	10,73
Bütilamin	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ NH ₂	-51	78	Çok çözünür	10,61
İzobütilamin	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ NH ₂	-86	68	Çok çözünür	10,49
sek-Bütilamin	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)NH ₂	-104	63	Çok çözünür	10,56
ter-Bütilamin	(CH ₃) ₃ CNH ₂	-68	45	Çok çözünür	10,45
Sikloheksilamin	Siklo-C ₆ H ₁₁ NH ₂	-18	134	Az çözünür	10,64
Benzilamin	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	10	185	Az çözünür	9,30
Anilin	C ₆ H ₅ NH ₂	-6	184	3,7	4,58
p-Toluidin	p-CH ₃ C ₆ H ₄ NH ₂	44	200	Az çözünür	5,08
p-Anisidin	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ NH ₂	57	244	Çok az çözünür	5,30
p-Kloroanilin	p-ClC ₆ H ₄ NH ₂	73	232	Çözünmez	4,00
p-Nitroanilin	p-NO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂	148	332	Çözünmez	1,00
İkincil Aminler					
Dimetilamin	(CH ₃) ₂ NH	-92	7	Çok çözünür	10,72
Dietilamin	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	-48	56	Çok çözünür	10,98
Dipropilamin	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ NH	-40	110	Çok çözünür	10,98
N-Metilnilin	C ₆ H ₅ NHCH ₃	-57	196	Az çözünür	4,70
Difenilamin	(C ₆ H ₅) ₂ NH	53	302	Çözünmez	0,80
Üçüncül aminler					
Trimetilamin	(CH ₃) ₃ N	-117	2,9	Çok çözünür	9,70
Trietilamin	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	-115	90	14	10,76
Tripropilamin	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₃ N	-93	156	Az çözünür	10,64
N,N-Dimetilanilin	C ₆ H ₅ N(CH ₃) ₂	3	194	Az çözünür	5,06

rek aminin geometrisi bir düzgün dörtyüzlü olarak kabul edilebilir. Trimetilaminin van der Waals yüzeyi için olan elektrostatik potansiyel haritası (aşağıda ağ şeklinde verilmiştir) azot atomu üzerindeki bağ yapmamış elektronların negatif yük dağılımını göstermektedir.



Aminin yapısı

Trimetilaminin hesapla bulunan yapısı
(Hidrojen atomları gösterilmemiştir.)

Bağ açıları düzgün dörtyüzlüden beklendiği gibi, 109,5° ye çok yakındır. Örneğin, trimetilaminin bağ açıları 108° dir.

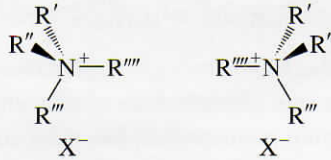
Bir üçüncül aminin bütün alkil grupları farklı ise, o amin kiraldır ve iki enantiyomeri vardır. Ancak, enantiyomerler hızla birbirlerine dönüşürler ve pratikte biz bunları çoğu kez ayıramayız (yaramayız).



Amin enantiyomerlerinin birbirine dönüşümü

Bu birbirine dönüşüm **piramit** ya da **azot devrilmesi** olarak adlandırılır. Basit aminlerde bu dönüşümün enerji engeli yaklaşık 25 kJ mol^{-1} 'dir ve oda sıcaklığında kolayca sağlanır. Devrilmenin geçiş durumunda azot atomu sp^2 melezleşmesi yapar ve ortaklaşmamış elektron çifti p orbitalinde bulunur.

Amonyum tuzları, ortaklaşmamış elektron çifti taşımadıklarından devrilmezler. Bu nedenle dört farklı grup bağlamış kuaterner amonyum tuzları nispeten kararlı enantiyomerlere ayrılabilirler.

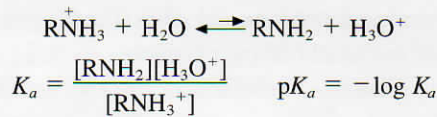


Bu yapıdaki kuaterner amonyum tuzları enantiyomerlerine ayrılabilirler.

20.3 AMİNLERİN BAZLIĞI: AMİN TUZLARI

Aminler nispeten zayıf bazlardır. Sudan daha güçlü baz olmalarına karşın, hidroksit iyonu, alkoksit iyonu ve karbanyonlardan çok daha zayıftırlar.

Aminlerin bazlık kuvvetlerini karşılaştırmanın uygun bir yolu, eşlenik (konjuge) asitleri olan alkilaminyum iyonlarının asitlik sabitlerini (ya da pK_a değerlerini) karşılaştırmaktır (Altbölüm 3.5C). Aminlerin asitlik sabiti ifadesi aşağıdaki gibi yazılabilir:



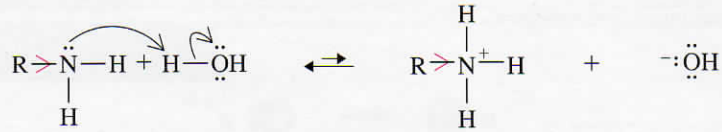
Eğer amin *kuvvetli bir baz* ise, aminyum iyonu, protonu sıkıca tutacağından zayıf bir asit olacaktır (pK_a değeri büyük olacaktır). Diğer yandan, amin *zayıf bir baz* ise, aminyum iyonu protonu sıkıca tutamayacak ve daha güçlü asit özelliği taşıyacaktır (pK_a değeri küçük olacaktır).

Aminlerin Çizelge 20.2'de verilen bazlıklarını incelediğimizde, birçok alifatik aminin amonyaktan daha güçlü baz olduklarını görürüz:

	$\ddot{\text{N}}\text{H}_3$	$\text{CH}_3\ddot{\text{N}}\text{H}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\ddot{\text{N}}\text{H}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\ddot{\text{N}}\text{H}_2$
Eşlenik asitin pK_a 'sı	9,26	10,64	10,75	10,67

Bunun nedenini alkil gruplarının elektron verme özelliğine bağlayabiliriz. Alkil grupları elektron sağlarlar ve asit-baz tepkimesinden oluşan alkilaminyum iyonunu, *pozitif yü-*

kü moleküle dağıtarak kararlı kılarlar. Alkil grupları, aminden daha çok alkilaminyum iyonunu kararlı kılarlar.



R, elektron salar ($R \rightarrow$) ve alkilaminyum iyonunu, yük dağılımı nedeniyle kararlı kılar.

Aşağıdaki aminlerin gaz fazında ölçülen bazlık kuvvetlerinin metil grubu sayısı ile artması bu açıklamayı desteklemektedir.



Aminlerin gaz fazındaki bazlık sırası sulu fazdakine uymaz. Aynı aminlerin sulu çözeltilerindeki bazlık sırası aşağıdaki gibidir (Çizelge 20.2):



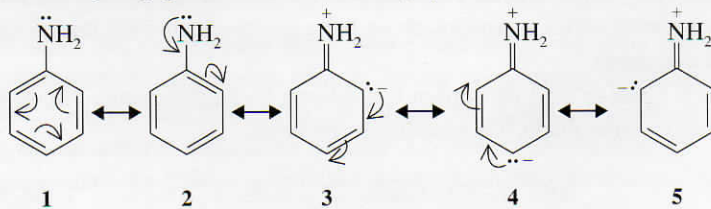
Günümüzde bileşiklerin farklı fazlardaki bu belirgin farklı davranışının nedeni bilinmemektedir. Birincil ve ikincil aminlerin sulu çözeltilerinde oluşan aminyum iyonları, üçüncül aminlerden meydana gelen aminyum iyonlarından, çok daha etkin olan hidrojen bağları nedeniyle, daha iyi sarılırlar ve dolayısıyla daha kararlı duruma gelirler. Üçüncül aminlerden meydana gelecek $(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+$ gibi bir aminyum iyonunun, su molekülleriyle hidrojen bağı yapabilecek tek bir hidrojeni vardır. Oysa, birincil ve ikincil aminlerin aminyum iyonları, sırasıyla, üç ve iki hidrojen taşırlar. Bir üçüncül aminden oluşan aminyum iyonunun zayıf sarılması, üç metil grubunun elektron salma etkilerini bastırır ve üçüncül aminleri, sulu çözeltilerinde birincil ve ikincil aminlerden daha az bazik yapar. Bununla birlikte, alkil gruplarının elektron salma etkisi üçüncül aminlerin amonyaktan daha kuvvetli baz olmalarını sağlar.

20.3A Arilaminlerin Bazlığı

Aromatik aminlere (örneğin, anilin ve p-toluidin) ait aminyum tuzlarının Çizelge 20.1'de verilen pK_a değerlerini incelersek, onların, sikloheksilamin gibi karşılık gelen alifatik aminlerden çok daha zayıf bazlar olduklarını görürüz.

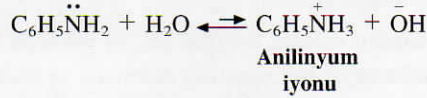
Eşlenik asitin pK_a 'sı	Siklo- $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$
	10,64	4,58	5,08

Bu etkiyi, bir arilaminin toplam melezine katkıda bulunan rezonans yapılar üzerinde görebiliriz. Anilin için aşağıda verilen rezonans yapılar önemlidir.

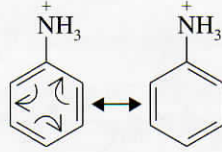


1 ve 2 yapıları herhangi bir benzen türeği için yazılabilen Kekulé yapılarıdır. Oysa 3–5 yapıları azotun ortaklaşmamış elektron çiftini halkanın *orto* ve *para* konumlarına delokalize eder (dağıtır). Elektron çiftinin bu delokalizasyonu, azotun proton yakalamasını zorlaştırır. Böylece, *elektron çiftinin delokalizasyonu anilini kararlı kılar*.

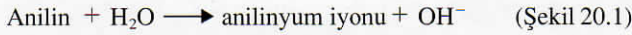
Anilin bir proton yakaladığında anilinyum iyonu haline gelir.



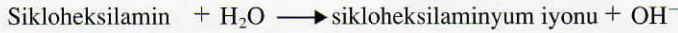
Azot atomunun elektron çiftinin bir proton yakalamasıyla oluşan anilinyum iyonunun yalnızca *iki* rezonans yapısı (iki Kekulé yapısı) olasıdır.



Anilinyum iyonunun 3 – 5 yapılarına karşılık gelen yapıları mümkün değildir. Bu nedenle, rezonans, anilinyum iyonunu anilinin kendisi kadar kararlı kılamaz. Tepkimeye girenin (anilin) daha büyük kararlılığı, ürünün (anilinyum iyonu) kararlılığı ile karşılaştırıldığında, bu tepkimenin ΔH° değeri

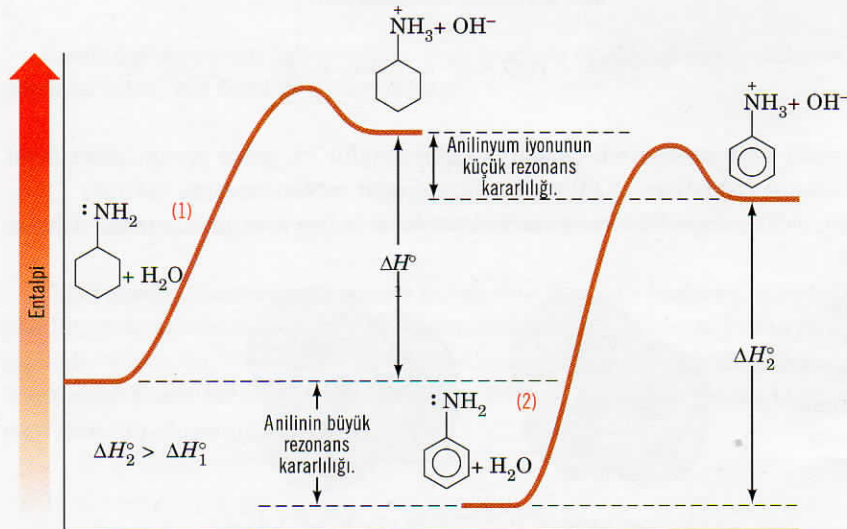


aşağıda tepkimeninkinden daha büyük pozitif bir değer olacaktır.



(Şekil 20.2). Sonuç olarak, anilin daha zayıf bazdır.

Aromatik aminlerin alifalik aminlerden daha zayıf baz olmalarının, diğer bir nedeni, **bir fenil grubunun elektron çekme etkisidir**. Fenil grubunun karbon atomları sp^2 melezleşmişlerdir ve alkil gruplarının sp^3 melezleşmiş karbon atomlarından daha elektronegatifler (dolayısı ile elektron çekme güçleri fazladır). Biz bu etkiyi ileride, Altbölüm 21.5A'da inceleyeceğiz.



Şekil 21.1 Sikloheksilaminin H_2O ile (1) ve anilinin H_2O ile (2) tepkimelerinin entalpi diyagramı. (Eğriler yalnızca karşılaştırma macıyla çizilmiştir, ölçekli değildir.)



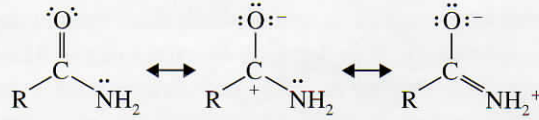
Amitler aminler gibi bazik değildir.

20.3B Aminlerle Amitlerin Karşılaştırılması

Amitler görünüşte aminlere benzerlerse de çok daha az baziktirler (arilaminlerden bile zayıf bazlardır). Tipik bir amidin eşlenik asitinin pK_a 'sı yaklaşık 0'dır.

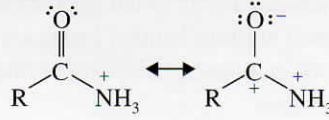
Amitlerin aminlerden daha zayıf baz olmaları rezonans ve indüktif etkiyle açıklanabilir. Azot üzerindeki bağ yapmamış elektron çifti rezonansa girer ve amidi kararlı kılar. Oysa, azot üzerinden protonlanan bir amidin böyle bir rezonansa girme şansı yoktur. Söylediklerimiz aşağıdaki rezonans yapılarında görülmektedir.

Amit



Daha büyük
rezonans
kararlılığı

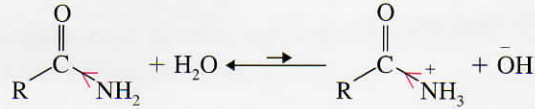
N-Protonlanmış amit



Daha küçük
rezonans
kararlılığı

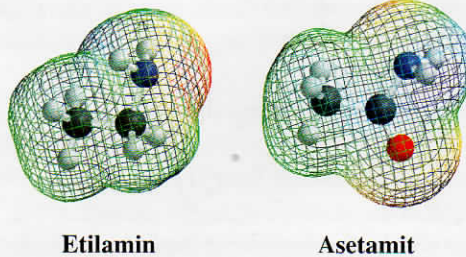
Bunun yanında, amitlerin aminlerden daha zayıf baz olmalarının daha önemli bir nedeni, amitteki karbonil grubunun şiddetle elektron çekmesidir. Bu etki etilamin ve asetamitin elektrostatik potansiyel haritaları ile gösterilebilir (Şekil 20.2). Etilaminde bağ yapmamış elektron çiftinin bulunduğu yerde önemli ölçüde negatif yük birikimi görüldüğü halde (kırmızı renkle belirtilmiş), asetamitin azot atomu yakınlarında etilamininkinden daha az negatif yük vardır.

Aşağıdaki tepkimelerde, amit ile olan tepkimedeki denge, amininkine göre daha fazla sola kaymıştır. Bu durum, aminin amitten daha güçlü bir baz olduğu düşüncesiyle uyumludur.



Amitlerdeki azot atomlarının bazlığı o kadar zayıftır ki, gelen proton azota değil oksijene bağlanır (Altbölüm 18.8F'deki amit hidrolizi mekanizmasına bakınız). Oksijen atomları, elektronegatifliklerinin fazla olmasından dolayı azot atomlarından daha az

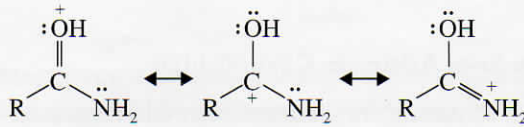
Şekil 20.2 Etilamin ve asetamitin hesaplanmış elektrostatik potansiyel haritaları. Renk değişimine bakılarak moleküllerdeki yük dağılımının doğrudan karşılaştırılabilmesi için, her iki haritada da aynı elektrostatik potansiyel ölçeği kullanılmıştır.



Etilamin

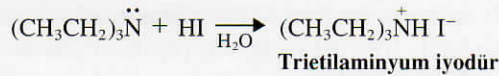
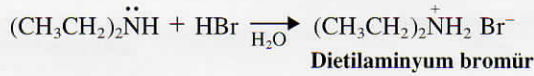
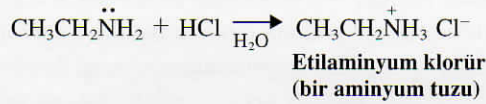
Asetamit

bazık olmalarına karşın, amitlerde protonlanma oksijen atomu üzerinde olur. Proton, aminin oksijen atomuna bağlandığında, azottaki ortaklaşmamış elektron çiftinin rezonans kararlılığına katılabildiğine dikkat ediniz.

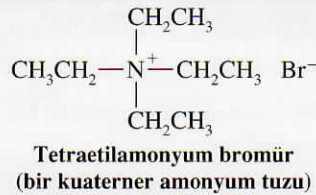


20.3C Aminyum Tuzları ve Kuaterner Amonyum Tuzları

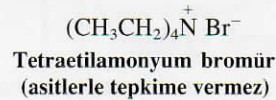
Birincil, ikincil ve üçüncül aminlerin birer baz olarak davranarak asitlerle verdikleri tuzlara **aminyum tuzları** denir. Aminyum tuzlarında pozitif yüklü azot atomu en az bir hidrojen atomuna bağlıdır.



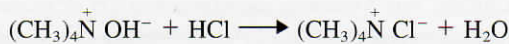
Bir bileşiğin merkez azot atomu pozitif yüklü, *fakat bir hidrojene bağlanmamış* ise bu bileşiğe **kuaterner amonyum tuzu** denir. Örneğin,



Kuaterner amonyum halojenürleri, azot üzerinde ortaklaşmamış elektron çifti taşımadıklarından, baz özelliği gösteremezler.



Diğer yandan, kuaterner amonyum *hidroksitler* kuvvetli bazlardır. Katı hallerinde ve çözeltilerinde *tamamen* kuaterner amonyum katyonları (R_4N^+) ve hidroksit iyonları (OH^-) şeklinde bulunurlar. Bu yüzden, sodyum hidroksit ve potasyum hidroksit kadar kuvvetli bazlardır. Kuaterner amonyum hidroksitler asitlerle tepkimeye girerek kuaterner amonyum tuzlarını oluştururlar:



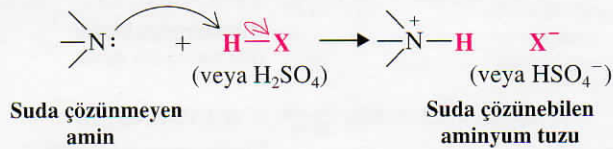
Kuaterner amonyum tuzlarının faz-transfer katalizörleri olarak nasıl kullanılabildiklerini Altbölüm 11.21’de gördük. Altbölüm 20.12A’da ise bunların *Hofmann ayrılması* sonucu nasıl alkenlere dönüşebildiklerini göreceğiz.



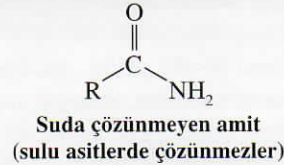
Aminlerin bazlığını organik kimya laboratuvarlarında bileşiklerin ayrılması ya da bilinmeyen bileşiklerin karakterizasyonu için kullanabiliriz.

20.3D Aminlerin Sulu Asitlerde Çözünürlüğü

Hemen hemen bütün alkilaminyum klorürler, bromürler, iyodürler ve sülfatlar suda çözünürler. Bu nedenle, suda çözünmeyen birincil, ikincil ve üçüncül aminler sulu seyreltik HCl, HBr, HI, ve H₂SO₄ içerisinde çözünürler. Aminlerin seyreltik asitlerde çözünemeleri, bunları, suda çözünmeyen ya da baz olmayan başka bileşiklerden ayırmamıza yarayacak uygun kimyasal yöntemler geliştirmemize yardımcı olur. Aminleri, bu özelliklerinden yararlanarak, baz olmayan ve suda çözünmeyen diğer bileşiklerden ayırabiliriz. Amin, sulu asit ile (seyreltik HCl) ekstrakte edilebilir, sonra asidik çözelti bazik hale getirilir ve ardından eter ya da CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilerek geri kazanır.



Amitlerin bazlığı aminlerinkinden çok çok daha az olduğundan, suda çözünmeyen amitler seyreltik sulu HCl, HBr, HI ve H₂SO₄ çözeltilerinde de çözünmezler.



Problem 20.1

- Heksilamini sikloheksandan ayırmak için seyreltik HCl, sulu NaOH ve dietil eterden yararlanarak bir yöntem geliştiriz.

Problem 20.2

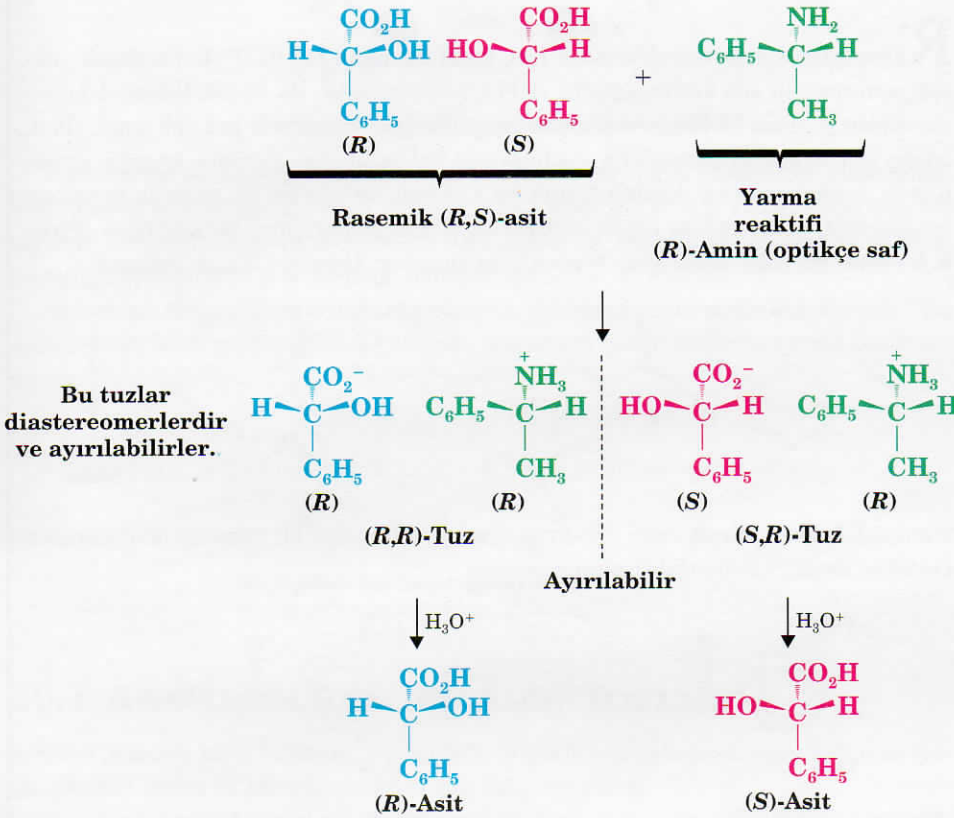
- Benzoik asit, p-kresol, anilin ve benzen içeren bir karışımı, asitler, bazlar ve organik çözücüler kullanarak nasıl ayırırsınız?

20.3E Yarma Reaktifi Olarak Aminler

Rasemik karışım halinde bulunan asidik bileşikler enantiyomerlerine yarmak için sık sık amin enantiyomerlerinden yararlanır. Bu işlemin kapsadığı ilkeleri, bir organik asidin rasemik şekillerinin yarma reaktifi olarak kullanılan bir aminin (Şekil 20.2) bir enantiyomeri ile nasıl enantiyomerlerine yarılabileceğini (ayrılabilceğini) göstererek açıklayabiliriz.

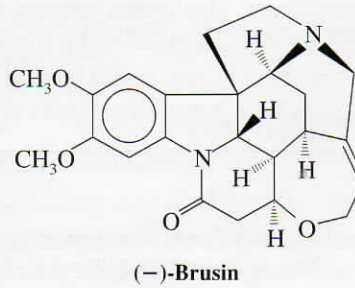
Yarma işleminde asidin rasemik şeklinin bir çözeltisine bir aminin bir tek enantiyomeri, örneğin, (*R*)-1-feniletilamin, ilave edilir. Burada oluşan tuzlar artık birbirinin enantiyomerleri değil, *diastereomerler*dir. (Tuzun asit kısmındaki stereomerkezler birbirinin enantiyomeri olduğu halde, baz kısmının stereomerkezleri değildir.) Bu diastereomerlerin çözünürlükleri farklıdır ve dikkatli bir kristallendirme ile ayrılabilirler. Ayrılan tuz-

lar hidroklorik asitle asitlendirilir ve organik asidin enantiyomerleri ayrı çözücüler içerisinde elde edilir. Amin, çözelti içinde hidroklorür tuzu halinde kalır.



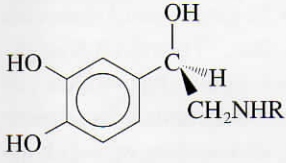
Şekil 20.3 Bir organik asidin rasemik şeklinin optikçe aktif bir amin kullanılarak yarılması. Ayrılan diastereomer tuzların asitlendirilmesi asit enantiyomerlerinin çökmesine neden olur (asidin suda çözünmediği varsayılarak) ve yarma reaktifi olan amin sulu çözeltide eşlenik asidi şeklinde kalır.

Yarma reaktifi olarak kullanılacak saf enantiyomerler doğal kaynaklardan çoğu kez kolayca elde edilebilirler. Çünkü, canlı organizmada meydana gelen kiral organik moleküllerin çoğu enzim katalizli tepkimelerle sentezlenir ve tek bir enantiyomer şeklindedir. (–)-Kinin (Alt bölüm 20.4), (–)-striknin ve (–)-brusin gibi doğal olarak meydana gelen optikçe aktif aminler rasemik asitleri enantiyomerlerine yarmada sıkça kullanılırlar. Rasemik bazları yarmak için de (+)-ya da (–)-tartarik asit (Alt bölüm 5.15B) gibi organik asitlerden yararlanılır.

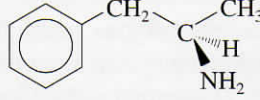


20.4 BİYOLOJİK ÖNEMİ OLAN BAZI AMİNLER

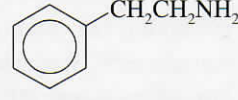
Tıbbî ve biyolojik önemi olan bileşiklerin çoğu amindir. Aşağıda böyle aminlere bazı örnekler verilmiştir.



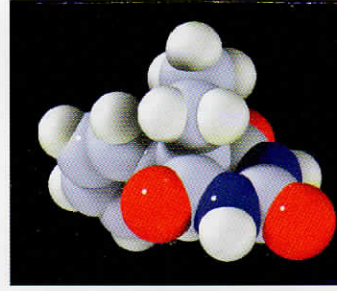
R = CH₃, Adrenalin (epinefrin)
R = H, Noradrenalin (norepinefrin)



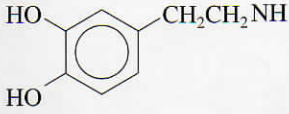
Amfetamin
(benzedrin)



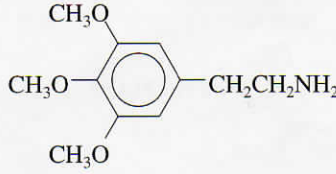
2-Feniletilamin



Adrenalin.



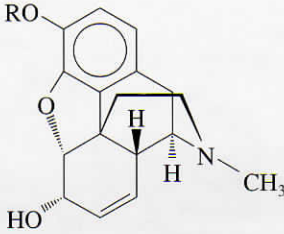
Dopamin



Meskalin

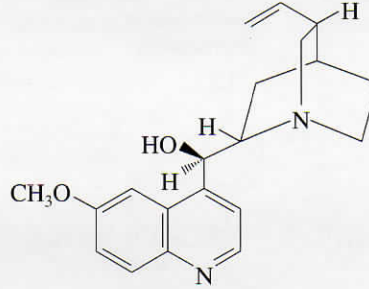


Serotonin



Morfin (R = H)

Kodein (R = CH₃)



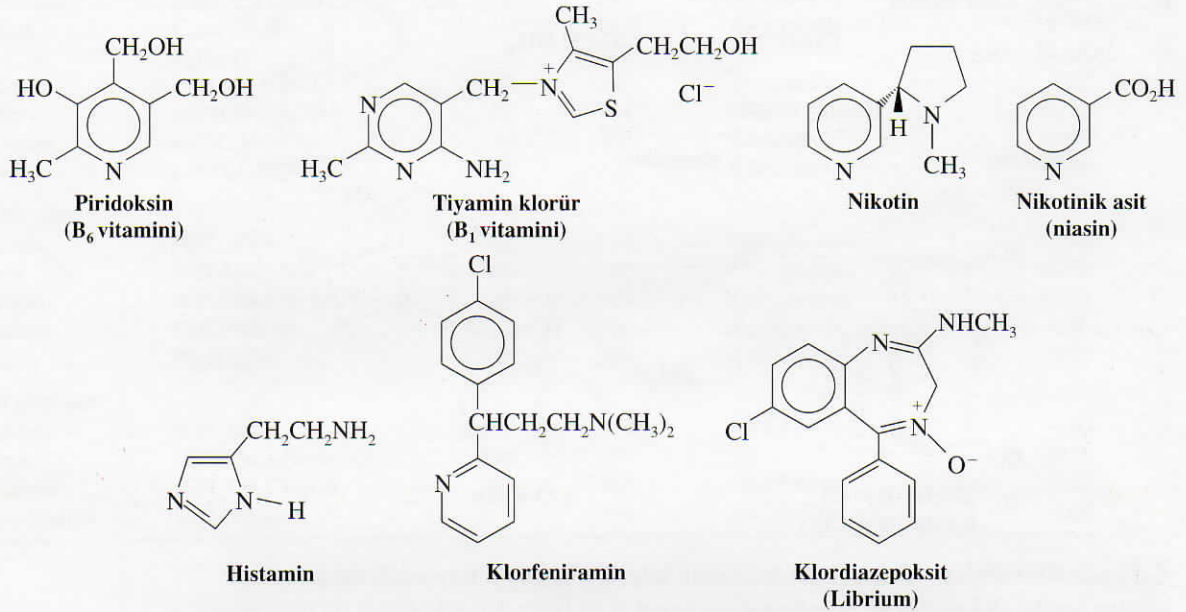
(-)-Kinin

2-Feniletilaminler Pek çok feniletilamin bileşiğinin güçlü fizyolojik ve psikolojik etkileri vardır. Adrenalin ve noradrenalin adrenal salgı bezinden salgılanan iki hormondur. Bir hayvan bir tehlike hissettiğinde kana verilen adrenalin kan basıncını ve kalp atış hızını artırır, akciğerin hava geçiş yollarını genişletir. Bütün bu etkiler hayvanı savaşmaya ya da kaçmaya hazırlar. Noradrenalin de kan basıncını artırır ve dürtülerin bir sinir ucundan diğerine geçmesinde görev üstlenir. Dopamin ve serotonin beyindeki önemli sinir iletilicileridir. Beyinde dopamin düzeyindeki anormallikler, Parkinson hastalığı dahil, pek çok psikolojik hastalığa neden olur. Dopamin hareketlerin, motivasyonun ve duyguların kontrolünde ve düzenlenmesinde başlıca rol oynar. Serotonin ilginç bir bileşiktir. Mental olaylarda oldukça önemli bir rolü olduğu, zihinsel aktiviteleri arttırdığı sanılmaktadır. Şizofreni gibi zihinsel bozuklukların serotonin metabolizması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Amfetaminin (güçlü bir uyarıcı) ve meskalinin (bir halusinojen) yapıları serotonin, adrenalin ve noradrenalinin yapılarına benzer. Hepsisi de 2-feniletilamin türevidir (verilen yapıya bakınız). (Serotoninde azot atomu beş üyeli bir halkada benzen halkasına bağlıdır.) Bu bileşiklerin yapı benzerlikleri, fizyolojik ve psikolojik etkilerini de belirlemelidir. Çünkü 2-feniletilamin türevlerinin pek çoğu benzer özellikler gösterir. Örneğin *N*-metilamfetamin ve LSD (liserjik asitin dietilamiti) bunlardan yalnızca ikisidir. İki güçlü analjezik olan morfin ve kodein (Bölüm 13 girişindeki moleküler grafiğe bakınız) de yapılarında birer 2-feniletilamin sistemi taşırlar. [Morfin ve kodein alkaloid adı ve-

rilen (Özel Konu F) bileşiklere birer örnektir. Yapılarında 2-feniletülin sistemini belirlemeye çalışınız].

Vitaminler ve Antihistaminler Aminlerin bir çoğu vitamindir. Bunlardan bazıları nikotinik asit ve nikotinamid (antipellagra faktörleri, Bölüm 12 girişi), piridoksin (B6 vitamini, Bölüm 16 girişi) ve tiamin klorürdür, (B1 vitamini, bkz. “Tiaminin Kimyası” Bölüm 18). Nikotin tütünde bulunan zehirli bir alkaloidtir ve sigara alışkanlığını yapan bileşiktir. Başka bir zehirli amin olan histamin vücudun bütün dokularında proteinlere bağlanmış olarak bulunur. Histaminin serbest kalması allerjik tepkimelere ve soğuk algınlığına neden olur. Klorfeniramin bir “antihistamin” ve soğuk algınlığının tedavisinde ilaç bileşeni olarak kullanılır.



Teskin Ediciler Klordiazepoksik yedili bir halka içeren ilginç bir bileşiktir ve en çok kullanılan yatıştırıcılardan biridir. (Klordiazepoksik *N*-oksit halinde pozitif bir azot atomu da taşır.)

Sinir ileticileri Sinir hücreleri diğer sinir hücreleri ile **sinaps** denen bağlantı yerlerine veya yarıklara sahiptirler. Sinir dürtüleri bu bağlantı yerlerinde (sinapslarda) **sinir ileticileri** denen kimyasal bileşikler tarafından taşınırlar. Asetilkolin (aşağıdaki tepkimeye bakınız) *cholinergic synapses* denilen yerde önemli bir sinir ileticisidir. Bu bileşik bir kuaterner amonyum grubu taşır. Küçük molekülü ve iyonik yapıda olduğundan, suda çok çözünür ve kolay difüzenir. Bu özellikleri onun sinir ileticisi olmasına yardımcıdır. Asetilkolin molekülleri, sinapslardan önceki bölgedeki zar tarafından, yaklaşık 104 molekülü paketler halinde nöronlara verilirler. Bu molekül paketi, iki sinir arasında, bir sinir hücresinden diğerine difüzenir.



Elektriksel iletimi tetikleyen sinir dürtülerini sinapslar üzerinden taşıyan asetilkolin molekülleri, arkadan gelen dürtünün ulaşmasına fırsat tanımak amacıyla birkaç milisaniye içinde (koline) hidroliz olmalıdır. Bu hidroliz *asetilkolinesteraz* denen çok etkin bir enzim tarafından katalizlenir.

Kasların sinaps sonrası zarları üzerinde bulunan asetilkolin alıcıları bazı ölümcül sinir zehirleyicilerin hedefi durumundadır. Bunların bazıları bölümün başında anlatılmıştır.

20.5 AMİNLERİN ELDESİ

20.5A Nükleofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri Üzerinden

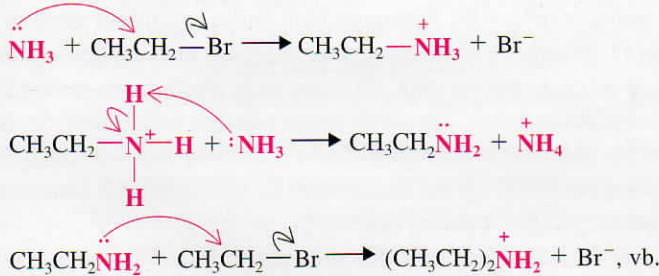
Amonyakın Alkilleme Birincil aminlerin tuzları, amonyak ve alkil halojenürlerden nükleofilik yer değiştirme tepkimeleriyle elde edilebilirler. Amin tuzlarının bir baz ile etkileştirilmesi birincil aminleri verir.



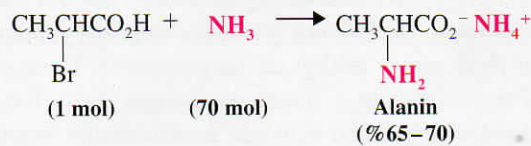
Bu yöntem, aminlerin çoklu alkillemeleri nedeniyle, sentezlerde sınırlı bir uygulamaya sahiptir. Örneğin, etil bromür ve amonyaktan oluşan etilaminyum bromür, ortamdaki amonyakla tepkimeye girerek başlangıçta etilamin verir. Etilamin tıpkı amonyak gibi bir nükleofildir ve etil bromürle tepkiyerek dietilaminyum bromür oluşturur. Eğer ortamda aşırı alkil halojenür varsa, bu alkilleme ve proton aktarımının tekrarlanmasıyla, bir miktar üçüncül amin ve hatta biraz da kuaterner amonyum tuzu meydana gelir.

Tepkime için Bir Mekanizma

NH₃'ün Alkillemesi

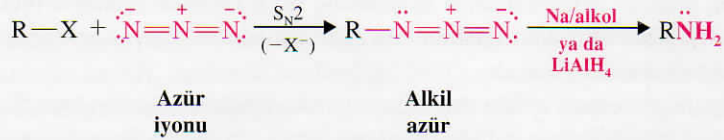


Çoklu alkilleme, ortama aşırı amonyak ilave edilerek en aza indirilebilir. (Niçin?) 2-Bromopropanoik asitten alanin sentezi bu tekniğe bir örnektir.



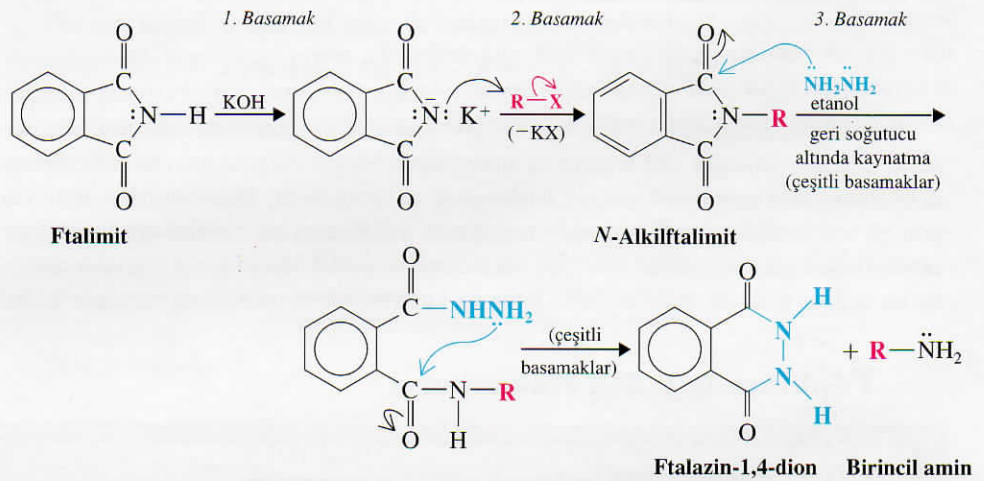
Azür İyonunun Alkillemesi ve İndirgenmesi Alkil halojenürlerin azür iyonu ile nükleofilik yer değiştirme tepkimesine sokulup alkil azürlerin (R-N₃) elde edilme-

si, sonra bu alkil azürlerin,



sodyum ve bir alkol ya da lityum alüminyum hidrür yardımıyla birincil aminlere indirgenmesi birincil amin eldesinde daha uygun bir yöntemdir. *Uyarı:* Alkil azürler patlayıcıdır. Küçük molekül kütleli alkil azürler izole edilmemeli, çözelti içinde tutulmalıdır.

Gabriel Sentezi Birincil aminler potasyum ftalimitten (aşağıdaki tepkimeye bakınız) çıkılarak, *Gabriel sentezi* denen bir yöntemle de sentezlenebilirler. Bu yöntemde, alkil halojenür ile amonyak arasında meydana gelen çoklu alkillenme karmaşası görülmez, tek bir birincil amin elde edilir.



Ftalimit oldukça asidiktir ($\text{pK}_a = 9$). Potasyum hidroksitle tepkimeye girer ve potasyum ftalimite dönüşür (1. basamak). Ftalimit anyonu güçlü bir nükleofil olduğundan bir alkil halojenür ile $\text{S}_\text{N}2$ mekanizmasına göre etkileşir ve *N*-alkilftalimit verir (2. basamak). Bu noktada *N*-alkilftalimit sulu asit ya da bazla hidroliz edilebilirse de, hidroliz bu koşullarda zordur. Bu nedenle, *N*-ftalimitin etanol içerisinde hidrazin (NH_2NH_2) ile geri soğutucu altında kaynatılması sık sık başvurulan bir yöntemdir (3. basamak). Buradan bir birincil amin ve ftalazin-1,4-dion elde edilir.

Gabriel sentezi ile amin eldesi, beklediğimiz gibi, metil, birincil ve ikincil alkil halojenürlerin kullanılmasıyla sınırlıdır. Çünkü üçüncül alkil halojenürler 2. basamakta yer değiştirme değil, hemen tümüyle ayrılma tepkimesi verirler.

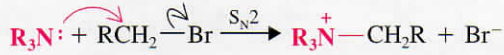
Problem 20.3

- Ftalimitin asit özelliği göstermesinin başlıca nedeni, ftalimit iyonunun rezonans yapılarına sahip olmasıdır. (a) Ftalimit iyonunun rezonans yapılarını yazınız. (b) Ftalimitin asitliğini benzamitin asitliği ile karşılaştırınız. Hangisi daha güçlü asittir, neden? (c) Gabriel sentezinde 2. basamaktan sonra çeşitli basamaklar gösterilmiştir. Bu basamaklar için kabul edilebilir mekanizmalar öneriniz.

Problem 20.4

- Gabriel sentezi ile benzilamin elde ediniz.

Üçüncül Aminlerin Alkilenmesi Üçüncül aminlerin metil halojenür ya da birincil halojenürlerle alkilenmesinde çoklu alkilenme sorunu yoktur. Aşağıdakine benzer tepkimeler iyi bir verimle gerçekleşir.



20.5B Aromatik Aminlerin, Nitro Bileşiklerinin İndirgenmesiyle Eldesi

Aromatik aminlerin eldesinde en çok uygulanan yöntem, aromatik bileşiklerin nitrolanması ve sonra nitro grubunun amino grubuna indirgenmesidir.

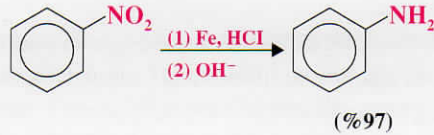


Aromatik halkaların nasıl nitrolandığını ve bu işlemin pek çok halkaya uygulanabileceğini Bölüm 15'te gördük. Nitro gruplarının aminlere indirgenmesi çeşitli yollarla yapılabilir. En sık uygulanan yöntem, katalitik hidrojenleme ya da nitro bileşiğinin bir asit ve demir tozu ile tepkimeye sokulmasıdır. Asit yanında çinko, kalay ya da $SnCl_2$ gibi bir metal tuzu da kullanılabilir. Nitro grubu amino grubuna indirgenirken $6e^-$ alır.

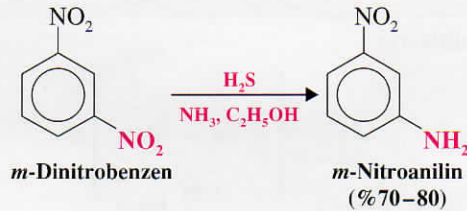
Genel Tepkime



Özel Örnekler

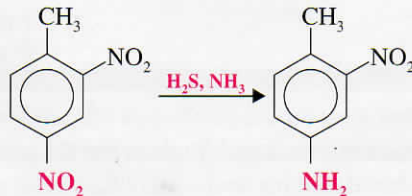


İki nitro grubundan birinin seçimli indirgenmesi çoğu kez sulu amonyak (ya da alkol) içerisinde hidrojen sülfür ile gerçekleştirilir.

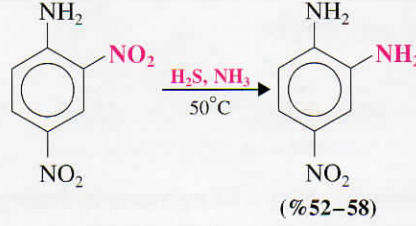


Bu yöntem uygulanırken hidrojen sülfür miktarı dikkatle ayarlanmalıdır. Çünkü hidrojen sülfürün aşırısı birden çok nitro grubunu indirgeyebilir.

Hangi nitro grubunun indirgeneceğini önceden belirlemek çoğu kez mümkün değildir. Ama 2,4-dinitrotoluen hidrojen sülfür ve amonyak ile etkileştirildiğinde 4-nitro grubu indirgenir:

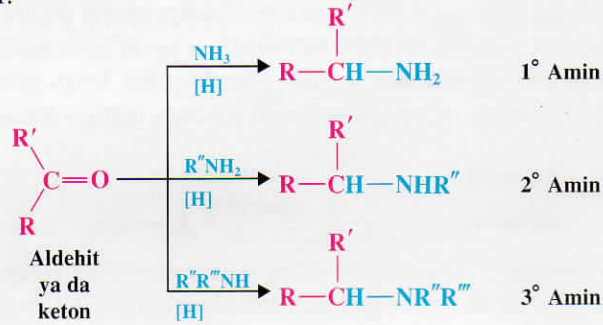


Buna karşılık, 2,4-dinitroanilin'in 2-nitro grubu indirgenir.



20.5C İndirgeyerek Aminleme Yöntemi ile Birincil, İkincil ve Üçüncül Aminlerin Eldesi

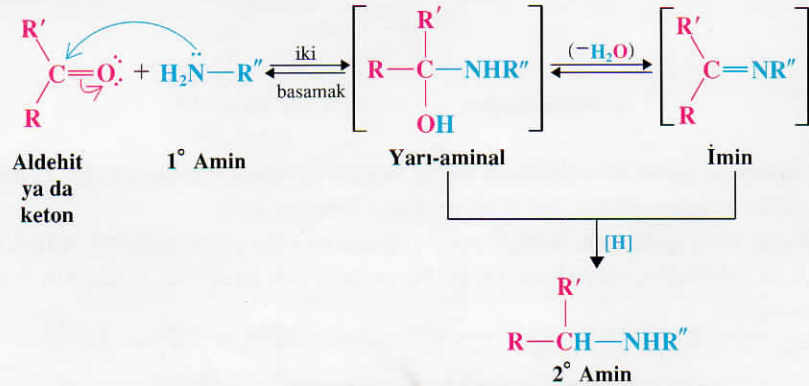
Aldehit ve ketonların amonyak ya da bir amin varlığında katalitik olarak ya da kimyasal indirgenmesi aminleri verir. Birincil, ikincil ve üçüncül aminler aşağıdaki gibi sentezlenebilirler.



Aldehit ve ketonların **indirgenerek aminlenmesi** (ya da aminlerin *indirgenerek alkillenmesi*) denen bu işlem, aşağıda verilen bir (1° amin için verilen) genel mekanizma üzerinden yürüyor gibi görünmektedir.

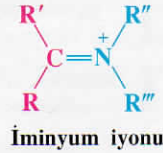
Tepkime için Bir Mekanizma

İndirgeyerek Aminleme



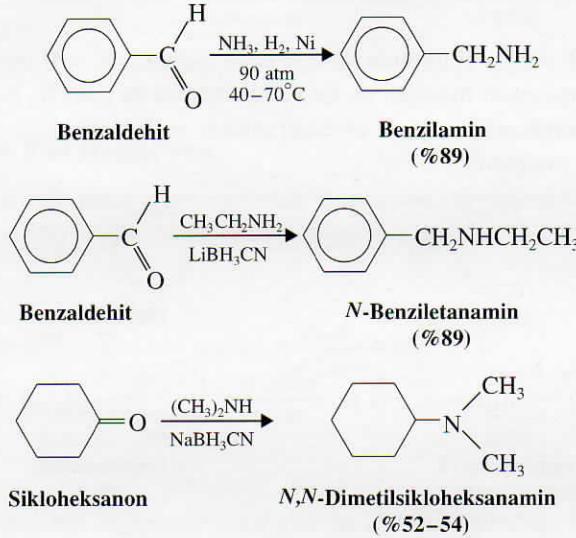
Amonyak ya da birincil amin kullanıldığında ürüne iki yoldan gidilebilir: Yarı-asetale benzeyen ve yarı-aminal denen bir amino alkol üzerinden ya da bir imin üzerinden.

İkincil amin kullanıldığında imin oluşmaz. Bu yüzden, tepkime yarı-aminal ya da iminyum iyonu üzerinden yürür.



İminlerin önemini
Alt bölüm 16.8'de
"Piridoksal Fosfatın
Kimyası"nda (B₆ vitamini)
gördük.

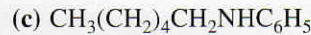
Kullanılan indirgen, hidrojen ve bir katalizör (Ni gibi) ya da NaBH₃CN veya LiBH₃CN'dir (sodyum veya lityum siyanoborhidrür). Son iki indirgen NaBH₄'e benzer ve indirgeyerek aminlemede oldukça etkindir. Aşağıda bu tip tepkimelere üç örnek verilmiştir:



Aşağıdaki aminleri indirgeyerek aminleme yöntemiyle nasıl sentezleyebileğinizi gösteriniz.



(Amfetamin)



Problem 20.5

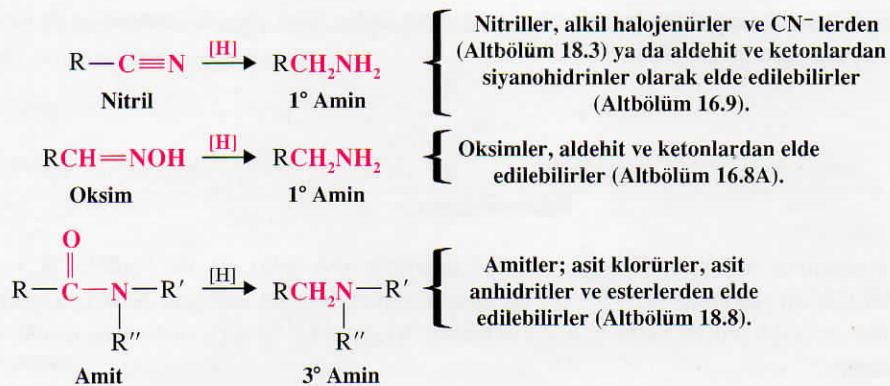
R' tipindeki aminlerin eldesinde ketonların indirgen aminlenmesi, alkil RCHNH₂

halojenürlerin amonyakla etkileştirilmesinden daha iyi bir yöntemdir. Neden?

Problem 20.6

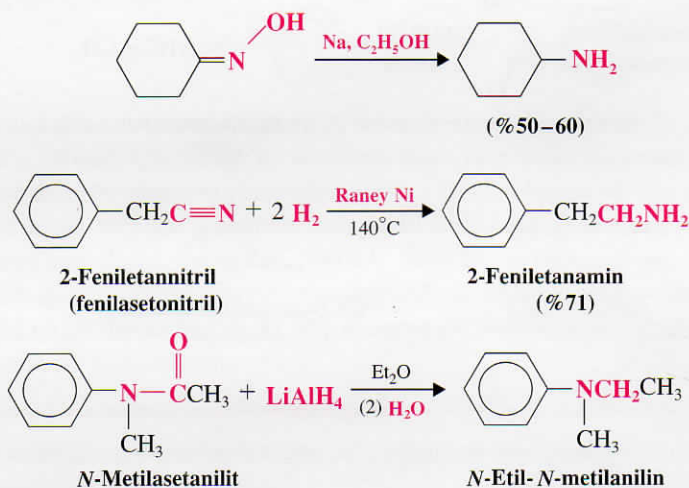
20.5D Birincil, İkincil ve Üçüncül Aminlerin Nitril, Oksim ve Amitlerin İndirgenmesi ile Eldesi

Nitriller, oksimler ve amitler aminlere indirgenebilirler. Nitril ve oksimlerin indirgenmesi birincil aminleri, amitlerin indirgenmesi, amidin yapısına göre birincil, ikincil veya üçüncül aminleri verebilir.

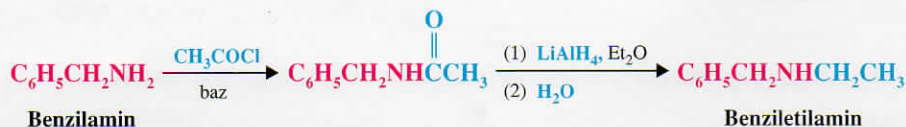


(Son örnekte $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$ ise ürün birincil amin; yalnızca $\text{R}' = \text{H}$ ise ürün 2° amindir.)
Bütün bu indirgemeler hidrojen ve bir katalizörle ya da LiAlH_4 ile yapılabilir. Oksimler alkol içerisinde sodyumla da elverişli şekilde indirgenirler.

Bazı örnekler şunlardır:



Bir amidin indirgenmesi, bir **aminin monoalkillenmesinde** son adımdır. İşlem, gerçekte, bir aminin bir açıl klorür ya da asit anhidrit ile açılınması ile başlar, elde edilen amit, sonra lityum alüminyumhidrür ile indirgenir. Örneğin:



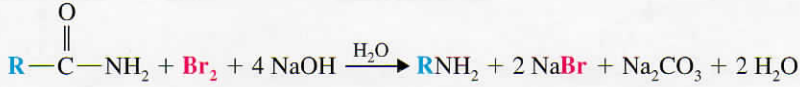
Problem 20.7

➤ Aşağıdaki dönüşümleri bir amit, oksim ya da nitrillerin indirgenmesinden yararlanarak nasıl gerçekleştirebilirsiniz?

- (a) Benzoik asit $\longrightarrow$ benziletilamin
- (b) 1-Bromopentan $\longrightarrow$ heksilamin
- (c) Propanoik asit $\longrightarrow$ tripropilamin
- (d) Bütanon $\longrightarrow$ sek-bütilamin

20.5E Birincil Aminlerin Hofmann ve Curtius Çevrilmeleri ile Eldesi

Azot üzerinde süstitüent taşımayan amitler, sodyum hidroksit çözeltisi içerisinde klor ya da bromla tepkimeye girerek, *Hofmann çevrilmesi* ya da *Hofmann küçültmesi* olarak bilinen bir tepkime üzerinden aminleri verilir:

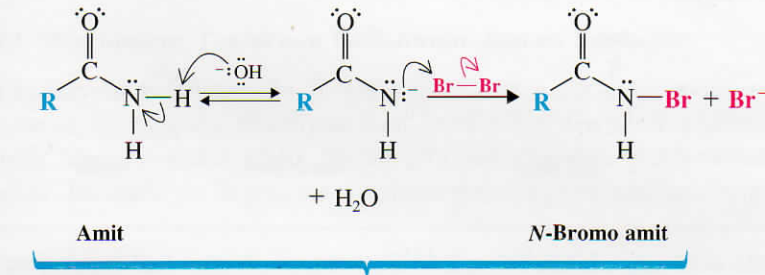


Bu tepkimeyi incelediğimizde, amidin karbonil karbon atomunu (CO_3^{2-} olarak) yitirdiğini yine amidin R grubunun amin azotuna bağlandığını görürüz. Bu yol ile elde edilen birincil aminler 2° ve 3° amin safsızlıklarını içermezler.

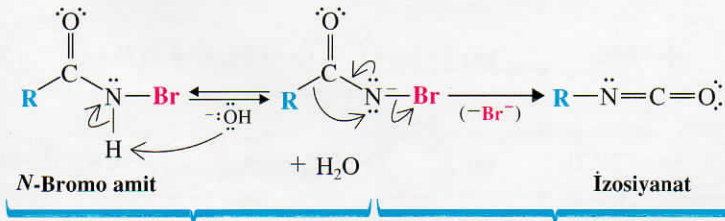
Bu ilginç tepkimenin mekanizması aşağıdaki şemada görülmektedir. Amit, ilk iki basamakla, baz etkisiyle, ketonların Altbölüm 17.38'de incelediğimiz bazik halojenlenmesine benzer şekilde bromlanır. [Amidin elektron çekici açıl grubu, amit hidrojenlerini amininkilerine göre çok daha asidik yapar.] Sonra, *N*-bromo amit, hidroksit iyonu ile tepkimeye girer ve bir anyon oluşturur. Bu anyon da bir bromür iyonu kaybederek bir izosiyanata (Altbölüm 18.10A) çevrilir. Bu çevrilmeye, R-grubunun elektronları ile birlikte açıl karbonundan azot atomuna göçmesi ile bromür iyonunun ayrılması eşzamanlıdır. Tepkime karışımında oluşan izosiyanat, sulu baz çözeltisi tarafından hemen karbamat iyonuna hidroliz edilir. Karbamat iyonu da kendiliğinden karbon dioksit kaybeder ve amini verir.

Tepkime için Bir Mekanizma

Hofmann Çevrilmesi

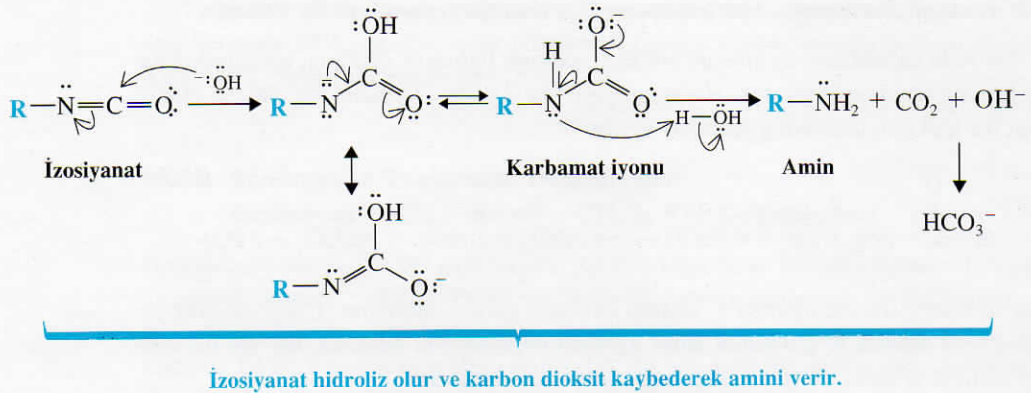


Amidin baz destekli *N*-bromlanması meydana gelir.



Baz azottan bir proton koparır ve bir bromo amit anyonu oluşur.

Bromür iyonu ayrılırken R — grubu azot üzerine göçer. Bu, izosiyanatı oluşturur.



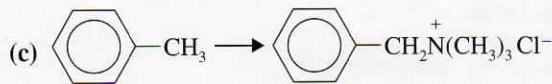
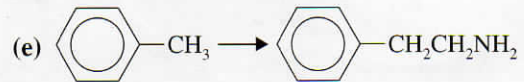
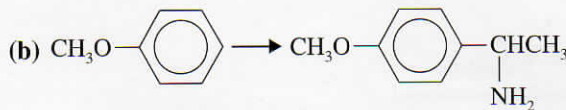
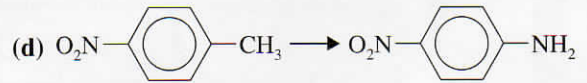
Bu mekanizmanın ilk iki basamağını incellerseniz, tepkimenin gerçekleşebilmesi için başlangıçta amidin azot üzerinde iki hidrojen taşıması gerektiğini görürsünüz. Sonuç olarak, Hofmann çevrilmesini ancak RCONH_2 yapısındaki amitler verir.

Stereomerkezi karbonil grubuna doğrudan bağlı optikçe aktif amitlerin Hofmann çevrilmesinin incelenmesi, bu tepkimede *konfigürasyonun korunduğunu* göstermiştir. Buna göre R grubu azota, elektronları ile birlikte, *fakat devrilme olmaksızın* geçer.

Curtius çevrilmesi, açıl azürlerin verdiği bir çevrilmedir. Hofmann çevrilmesinde olduğu gibi, Curtius çevrilmesinde de R— grubunun açıl karbonundan azota göçmesiyle, ayrılan grubun ayrılması eşzamanlıdır. Ancak, burada ayrılan grup N_2 'dir (N_2 oldukça kararlı olması, gerçekten bazik olmayan ve bir gaz halinde kendiliğinden uzaklaşması nedeniyle bütün ayrılan grupların en iyisidir). Açıl azürler, açıl klorürlerin sodyum azür ile tepkimesinden kolayca elde edilebilirler. Açıl azürün ısıtılmasıyla çevrilme gerçekleşir ve izosiyanat oluşur. Ortama suyun ilave edilmesi izosiyanatın hidroliz olmasına ve dekarboksilasyonuna yol açar.



Problem 20.8 ➤ Aşağıdaki dönüşümleri, her biri için farklı ve en iyi yöntemi kullanarak gerçekleştiriniz:



20.6 AMİNLERİN TEPKİMELERİ

Aminlerin bazı önemli tepkimeleri ile daha önceki kısımlarda karşılaştık. Birincil, ikincil ve üçüncül aminlerin *baz* olarak davrandıklarını Altbölüm 20.3'te gördük. Altbölüm 20.5'te *alkilleme tepkimelerinde* ve Bölüm 18'de *açılleme tepkimelerinde* nükleofil olduklarını belirttik. Bölüm 15'te ise amino grubunun güçlü bir *etkinleştirici* ve *orto-pa-ra* yönlendirici grup olduğunu anlattık.

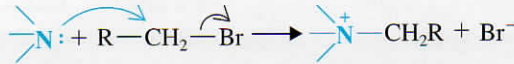
Aminlerin bütün bu tepkimeleri verebilmesi, kısacası amin kimyasının temeli; azotun, üzerindeki elektron çiftini başka atomlarla ortaklaşabilme özelliğine dayanır.

Asit-Baz Tepkimeleri



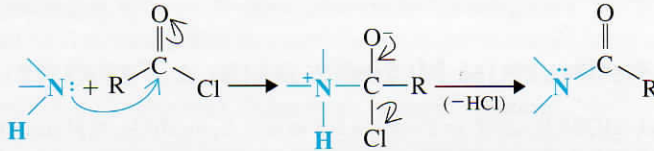
Amin bir baz olarak davranır.

Alkilleme



Amin, alkilleme tepkimelerinde bir nükleofildir.

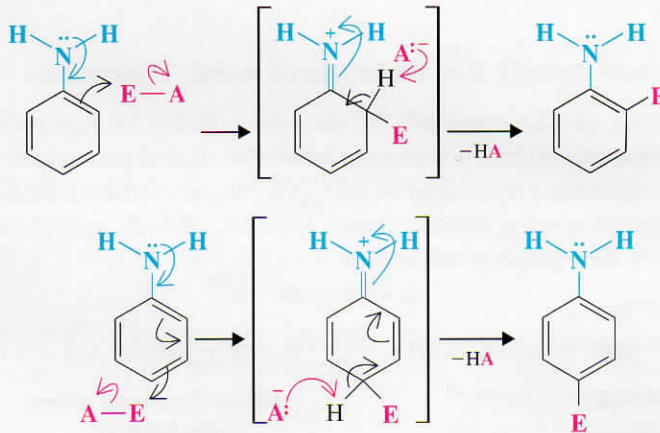
Açılleme



Amin, açılleme tepkimelerinde bir nükleofildir.

Yukarıdaki tepkimeler aminin bir elektrofile elektron çifti vererek bir nükleofil olarak davrandığı kimyasal olaylara örnektir. Aşağıdaki örnek ise azotun rezonans ile elektron çifti vererek *karbon* atomlarını nükleofil haline getirmesini gösterir:

Elektrofilik Aromatik Yer Değiştirme



Amino grubu aromatik elektrofilik yer değiştirme tepkimelerinde etkinleştirici bir gruptur ve orto-pa-ra yönlendiricidir.

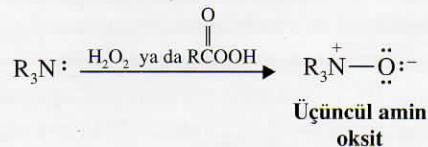
Önceki kısımlarda verilen amin kimyasını gözden geçirin ve yukarıda belirtilen tepkimelere örnekler veriniz.

Problem 20.9

20.6A Aminlerin Yükseltgenmesi

Birincil ve ikincil alifatik aminler, çoğu kez yararlı ürünler vermezlerse de yükseltgenebilirler. Sık sık karmaşık yan tepkimeler meydana gelir ve kompleks karışımlar elde edilir.

Üçüncül aminler amin oksitlere yükseltgenebilirler. Bunlara dönüşüm hidrojen peroksit ya da bir peroksi asit kullanılarak yapılabilir.

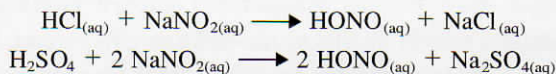


Üçüncül amin oksitler, Altbölüm 20.13B'de belirtildiği gibi, yararlı ayrılma tepkimele-ri verirler.

Arilaminler, hava oksijeni dahil, çeşitli yükseltgenlerle çok kolay yükseltgenirler. Yükseltgenme yalnızca amino grubu ile sınırlı değildir, halka da yükseltgenir. (Amino grubunun elektron verme özelliği halkayı elektronca zenginleştirir ve yükseltgenmeye yatkın duruma getirir.) Aromatik halkada amino grubu bulunduğu zaman, halka üzerindeki diğer grupların yükseltgenmesi gerçekleşmez. Çünkü böyle durumlarda önce halka yükseltgenir.

20.7 AMİNLERİN NİTRÖZ ASİTLE TEPKİMELERİ

Nitröz asit (HONO) zayıf ve kararsız bir asittir. Genellikle, tepkime ortamında, sodyum nitrit (NaNO_2) ile kuvvetli bir asidin sulu çözeltisinin etkileştirilmesinden elde edilir.

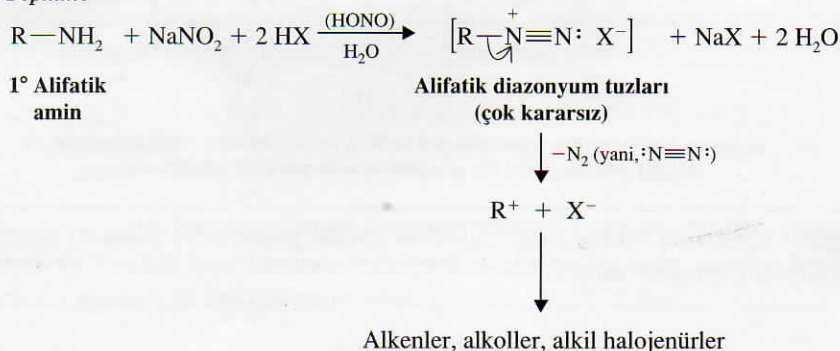


Nitröz asit her sınıf aminle tepkime verir. Elde edilecek ürün, aminin birincil, ikincil ya da üçüncül olmasına bağlı olduğu kadar, aminin alifatik ya da aromatik almasına da bağlıdır.

20.7A Birincil Alifatik Aminlerin Nitröz Asitle Tepkimeleri

Birincil alifatik aminler nitröz asit ile, *diazolama* denilen bir tepkime verirler. Oluşan ürünler çok kararsız alifatik **diazonyum tuzlarıdır**. Alifatik diazonyum tuzları düşük sıcaklıklarda bile hemen bozunurlar ve azot gazı çıkışıyla birlikte karbokasyonlar oluştururlar. Bu karbokasyonlar proton yitirerek alkenleri, H_2O ile tepkiyerek alkoller ve X^- ile tepkiyerek alkil halojenürleri verirler.

Genel Tepkime



Alifatik birincil aminlerin diazolanmasının sentezlerde fazla bir önemi yoktur. Çünkü karmaşık bir ürünler karışımı verirler. Bununla birlikte, açığa çıkan azot kantitatifdir ve bu nedenle, alifatik birincil aminlerin diazolanması analitik amaçlarla kullanılabilir. Ayrıca, bu yolla karbokatyonlar üretilip, suda, asetik asitte ve başka çözücülerdeki davranışları incelenebilir.

20.7B Birincil Arilaminlerin Nitröz Asitle Tepkimeleri

Aminlerin nitröz asitle verdiği en önemli tepkime birincil arilaminlerde olanıdır. Bunun nedenini Altbölüm 20.8'de göreceğiz. Birincil arilaminler nitröz asitlerle tepkimeye girerek arendiazonyum tuzlarını verirler. Arendiazonyum tuzları da çok kararlı olmamakla birlikte, alifatik diazonyum tuzlarına göre çok daha kararlıdırlar. Tepkime karışımının sıcaklığı 5° C'un altında tutulduğunda, çözelti içerisinde belirli bir süre kararlı kalabilirler.



Birincil arilamin

Arendiazonyum tuzu
(5°C'un altında kararlı)

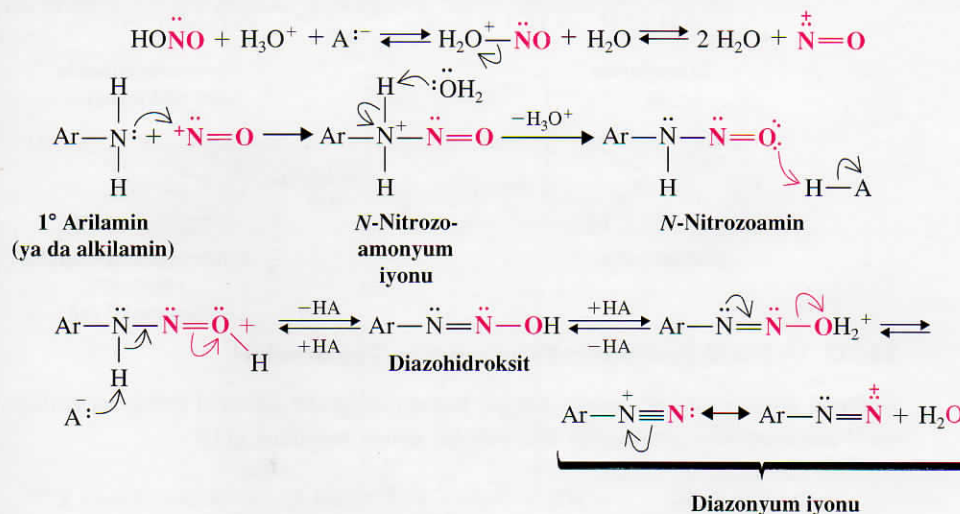
Bir birincil aminin diazolanması bir dizi basamakla gerçekleşir. Nitröz asit, güçlü bir asit etkisiyle ^+NO iyonlarına dönüşür. Bu iyonlar aminin azot atomuyla tepkimeye girer ve bir ara ürün olarak kararsız *N*-nitrozoamonyum iyonunu verir. Bu ara ürün de bir proton kaybeder ve *N*-nitrozoamine dönüşür. Sonra, *N*-nitrozoamin, keto-enol tautomerleşmesine benzer şekilde diazohidroksite tautomerleşir. Diazohidroksit de asit varlığında bir su molekülü kaybederek diazonyum iyonunu oluşturur.



Birincil arilaminler aril diazonyum iyonları üzerinden aril halojenürlerle, nitrillere ve fenollere dönüşebilirler (Altbölüm 20.8).

Tepkime için Bir Mekanizma

Diazolama



Birincil arilaminlerin diazolama tepkimeleri oldukça önemlidir. Çünkü diazonyum grubu ($-\text{N}^+\equiv\text{N}^-$) diğer fonksiyonel gruplarla yer değiştirebilir. Bu tepkimeleri Altbölüm 20.8'de inceleyeceğiz.

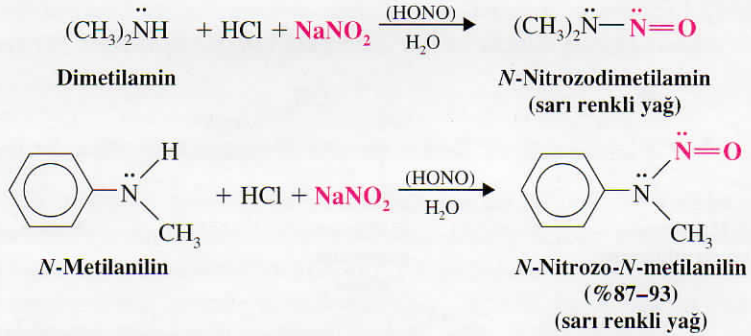
N-Nitrozoaminler

N-Nitrozoaminler çok güçlü karsinojenlerdir. Bir çok yiyecekte, özellikle sodyum nitrit katılarak korunan pişirilmiş etlerde bulunabilir. Etlere ve et ürünlerine, *Clostridium botulinum*'un (botulinus zehirini üreten bakteri) üremesini ve kırmızı etin kahverengiye dönüşmesini önlemek için çoğu kez sodyum nitrit katılır. (Botulinus zehirinden ileri gelen gıda zehirlenmesi çoğu kez öldürücüdür.) Sodyum nitrit, asit ya da ısı etkisinde, ette her zaman var olan aminlerle *N*-nitrozoamin verir. Örneğin, pişmiş domuz pastırmasının *N*-nitrozodimetilamin ve *N*-nitrozopirrolidin içerdiği görülmüştür. Yiyeceklerdeki nitritler aminlerle, midedeki asitin etkisiyle de tepkimeye girerek nitrozaminler oluşturabilirler. 1976'da, kızarmış ette izin verilen nitrit miktarı 200 ppm'den 50-150 ppm'e düşürülmüştür. Nitritler (ve bakteriler tarafından nitritlere dönüştürülebilir nitratlar) birçok gıdada doğal olarak da bulunurlar. Sigara dumanının *N*-nitrozodimetilamin içerdiği bilinmektedir. Günde bir paket sigara içen kişi yaklaşık 0,8 µg *N*-nitrozodimetilamin solumaktadır ve sigara içilen yerlerde bulunanlar için bu daha da fazladır.

20.7C İkincil Aminlerin Nitröz Asitle Tepkimeleri

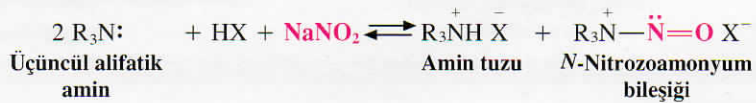
İkincil alkil ve aril aminlerin her ikisi de nitröz asitle etkileşerek *N*-nitrozoaminleri verirler. **N-Nitrozoaminler** tepkime karışımından genellikle sarı yağimsı bir sıvı olarak ayrılırlar.

Özel Örnekler



20.7D Üçüncül Aminlerin Nitröz Asitle Tepkimeleri

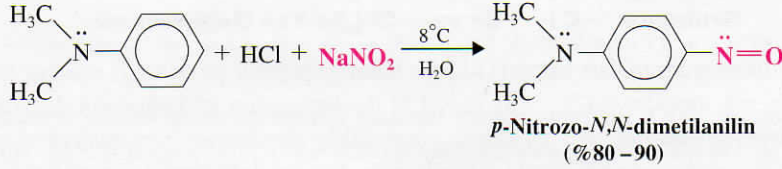
Üçüncül alifatik aminler nitröz asit ile karıştırıldığında; üçüncül amin, bu aminin tuzu ve *N*-nitrozoamonyum bileşiği arasında bir denge meydana gelir.



N-Nitrozoamonyum bileşikler düşük sıcaklıklarda kararlı olmakla birlikte, yüksek sıcaklıklarda ve sulu asit çözeltilerinde bozunarak aldehit ve ketonları verirler. Ancak bu tepkimenin sentezlerde fazla önemi yoktur.

Üçüncül arilaminler nitroz asitle tepkiyerek *C*-nitrozo aromatik bileşikler verirler. Para konumu boş ise nitrozo grubu hemen tümüyle oraya bağlanır, eğer değilse orto konumuna yönelir. Bu tepkime (Problem 20.10'a bakınız) elektrofilik aromatik yer değiştirmenin başka bir örneğidir.

Özel Örnek



N,N-Dimetilanilin para-nitrozolanmasının (*C*-nitrozolanması), NO^+ iyonlarının elektrofilik atağı ile yürüdüğüne inanılmaktadır. (a) NaNO_2 ve HCl 'nin sulu çözeltisinde NO^+ iyonlarının nasıl meydana geldiğini gösteriniz. (b) *N,N*-Dimetilanilin *p*-nitrozolanma mekanizmasını yazınız. (c) Üçüncül aromatik aminler ve fenoller *C*-nitrozolanma verirler. Oysa diğer benzen türevleri vermezler. Bu farkı nasıl açıklarsınız.

Problem 20.10

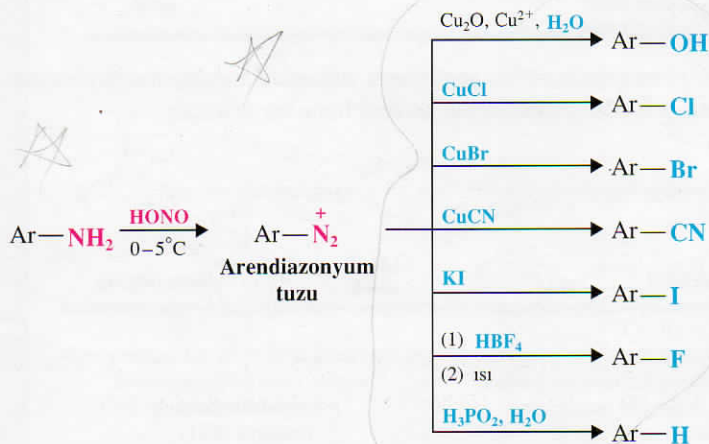
20.8 ARENDIAZONYUM TUZLARININ YER DEĞİŞTİRME TEPKİMELERİ

Diazonyum tuzları aromatik bileşiklerin sentezi için çok kullanışlı ara ürünlerdir. Çünkü, diazonyum grubu $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$ ve $-\text{H}$ dahil, pek çok atom ve grupla yer değiştirebilir.

Diazonyum tuzları hemen her zaman aromatik birincil aminlerin diazolanması ile elde edilirler. Birincil arilaminler ise, doğrudan nitrolama tepkimeleri ile elde edilen nitro bileşiklerinin indirgenmesiyle sentezlenebilirler.

20.8A Diazonyum Tuzlarının Kullanımını İçeren Sentezler

Arendiazonyum tuzlarının çoğu $5 - 10^\circ\text{C}$ 'un üzerinde kararsızdırlar ve kurutulduklarında patlarlar. İyi ki, çoğu diazonyum tuzu, izole edilmeden yer değiştirme tepkimeleri verebilir. Karışıma CuCl , CuBr , KI , vb. gibi reaktifler ilave etmek ve hafifçe ısıtmak yeterlidir. Bu arada yer değiştirme tepkimesi gerçekleşir ve azot gazı açığa çıkar.

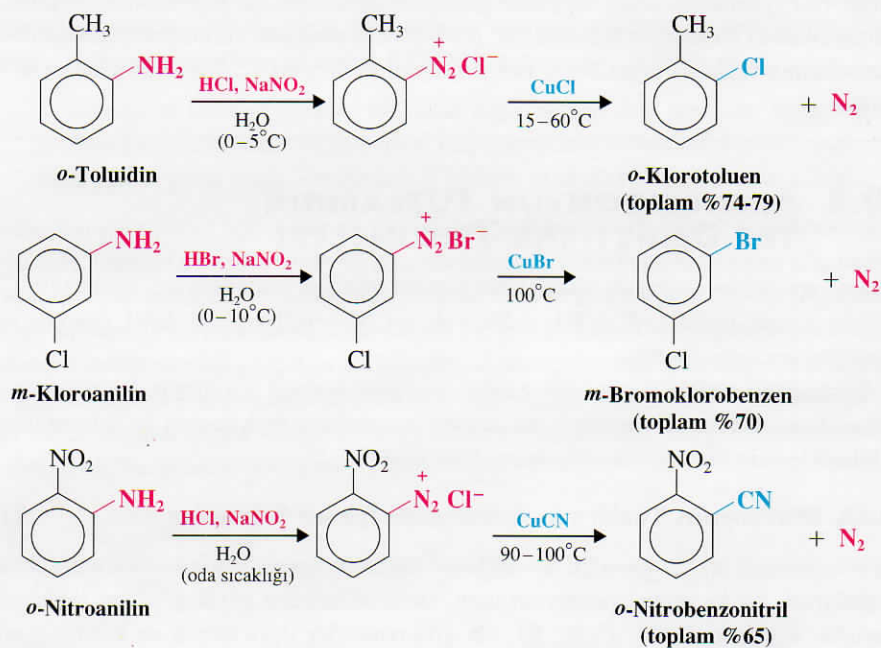


Yalnızca —F ile yer değiştirmede diazonyum tuzunu izole etmemiz gerekir. Bunun için karışıma HBF_4 ekleriz ve az çözünen, nispeten kararlı arendiazonyum floroborat, $\text{ArN}_2^+ \text{BF}_4^-$, çökeğini elde ederiz.

20.8B Sandmeyer Tepkimesi: Diazonyum

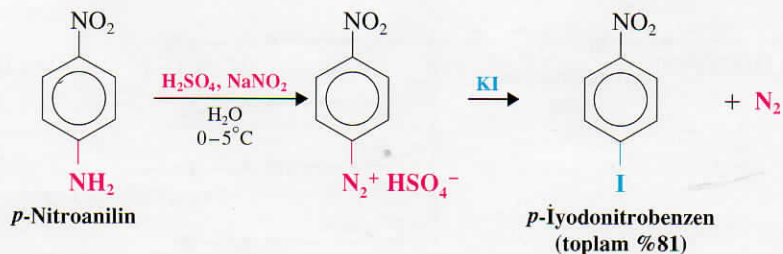
Grubunun —Cl, —Br ve —CN ile Yer Değiştirmesi

Arendiazonyum tuzları bakır(I) klorür, bakır(I) bromür ve bakır(I) siyanür ile tepkimeye girerek, sıra ile, —Cl, —Br ve —CN ile diazonyum grubunun yer değiştirmiş olduğu ürünleri verirler. Bu tepkimeler genellikle *Sandmeyer tepkimeleri* olarak bilinir. Aşağıda bunlara çeşitli örnekler verilmiştir. Bu yer değiştirmelerin mekanizmaları tam olarak anlaşılmış değildir, ama iyonlar üzerinden değil, radikaller üzerinden yürüdüğü sanılmaktadır.



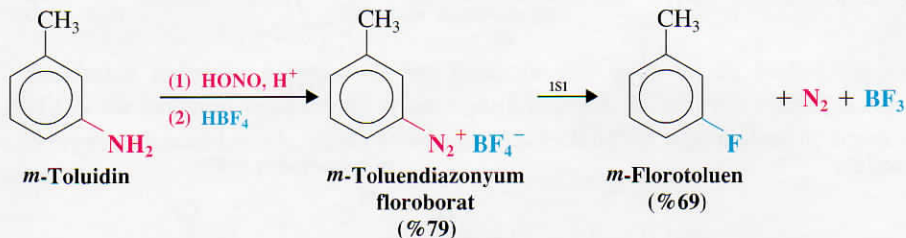
20.8C —I ile Yer Değiştirme

Arendiazonyum tuzları potasyum iyodürle tepkimeye sokulduklarında, diazonyum grubu —I ile yer değiştirir. *p*-İyodonitrobenzenin sentezi buna bir örnektir:



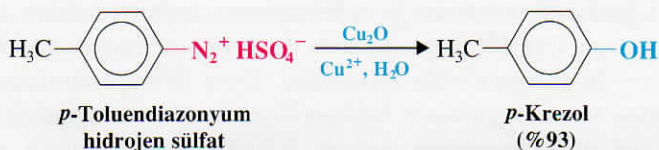
20.8D —F ile Yer Değiştirme

Diazonyum tuzu floroborik asit (HBF_4) ile tepkimeye sokulursa, diazo grubu —F ile yer değiştirir. Önce, çöken diazonyum floroborat izole edilir, kurutulur ve bozununcaya kadar ısıtılır. Sonuçta bir aril florür elde edilir.



20.8E —OH ile Yer Değiştirme

Aşırı miktarda bakır(II) nitrat içeren seyreltik diazonyum çözeltisine bakır(I) oksit ilave edildiğinde diazonyum grubu yerine hidroksil grubu geçer:



Sandmeyer tepkimesinin değişik bir şekli olan bu tepkime (Pittsburg Üniversitesi'nden T. Cohen tarafından geliştirilmiştir), fenolün eldesinde eski bir yöntem olan diazonyum tuzunun derişik asit çözeltisinde ısıtılmasından çok daha basit ve güvenlidir.

Yukarıda diazonyum tepkimelerine verdiğimiz örneklerde sentezlere (a)–(e) bileşiklerinden başladık. Aşağıda verilen bileşikleri benzenden çıkarak nasıl sentezlersiniz?

- | | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| (a) m -Nitroanilin | (c) m -Bromoanilin | (e) p -Nitroanilin |
| (b) m -Kloroanilin | (d) o -Nitroanilin | |

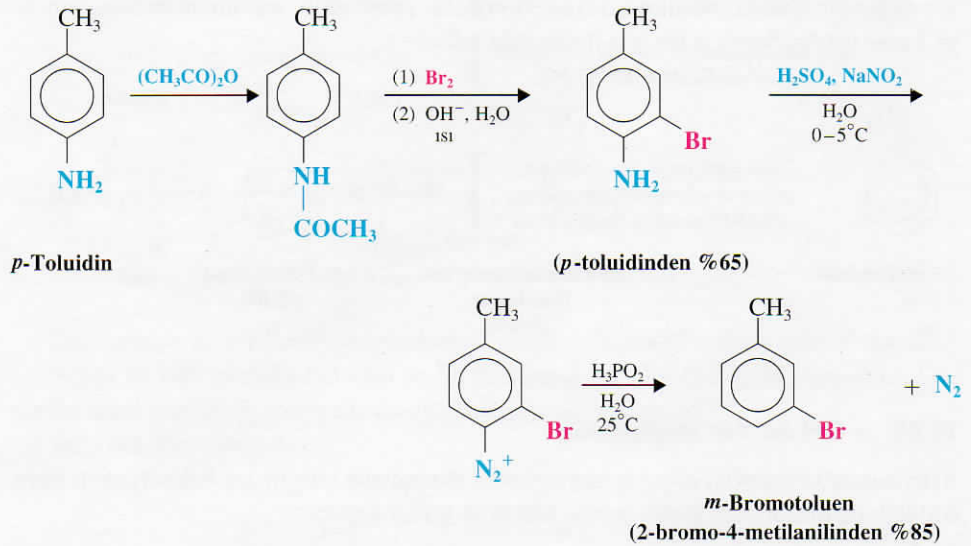
Problem 20.11

20.8F Hidrojenle Yer Değiştirme: Diazolamayla Amin Çıkarılması

Arendiazonyum tuzları hipofosforöz asit (H_3PO_2) ile tepkimeye girerek, diazonyum grubu yerine —H'nin geçtiği ürünler verirler.

Diazonyum tuzlarını sentezlemek için genellikle, önce aromatik bileşikleri nitroladığımız göre, — NO_2 yerine — NH_2 üzerinden —H geçirmemiz biraz anlamsız gibi görünse de, bu yararlı bir tepkime olabilir. İkinci grubu halka üzerinde istediğimiz konuma yönlendirmek için, halkaya önce bir amino grubu bağlamamız (nitro üzerinden) gerekebilir. Sonra, bu amino grubunu diazolayıp H_3PO_2 ile etkileştirerek uzaklaştırabiliriz. Bu işleme *amin çıkarılması* (deaminasyon) adı verilir.

m-Bromotoluenin sentezinde amin çıkarılmasının ne kadar kullanışlı olduğu aşağıdaki örnekte açıkça görülmektedir.

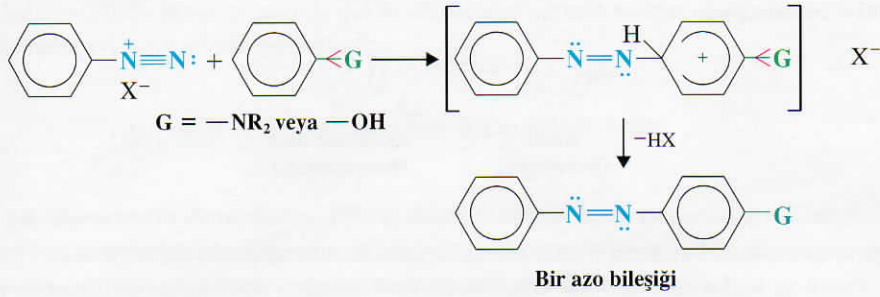
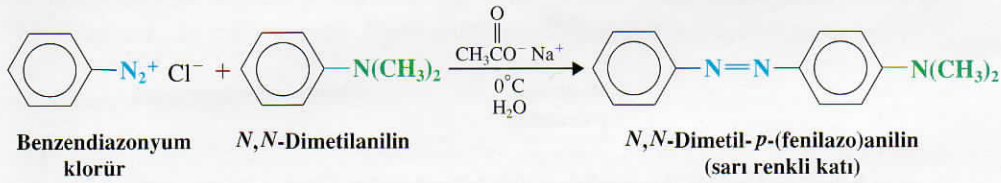
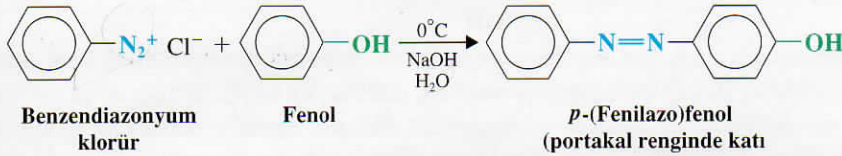


Toluenin doğrudan bromlanması ya da brombenzenin Friedel-Crafts alkillemesi *m*-bromotoluen vermez. Çünkü her iki durumda da *o*- ve *p*-bromotoluenler oluşur. (Hem CH_3 —, hem de —Br orto-para yönlendiricidirler.) Oysa, toluenin nitrolanması, para izomerinin ayrılması ve nitro grubunun indirgenmesi ile elde edeceğimiz *p*-toluidin, yukarıdaki tepkime dizisi üzerinden, yüksek verimle, *m*-bromotoluen verir. Birinci basamakta *N*-asetil-*p*-toluidin hazırlamamızın nedeni, amino grubunun etkinliğini azaltmak içindir. (Aksi durumda, her iki orto konumu da bromlanabilir.) Daha sonra, asetil grubu hidroliz ile uzaklaştırılır.

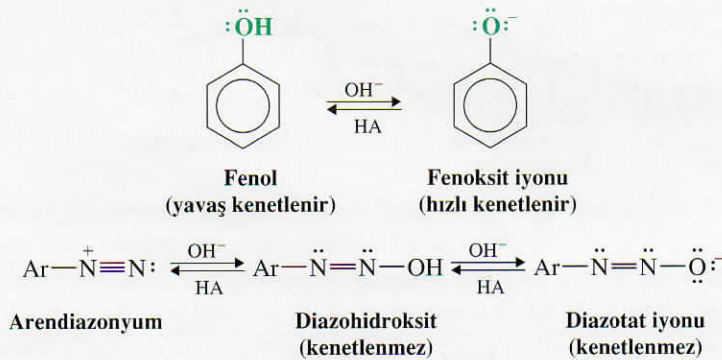
- Problem 20.12** ➤ 3,5-Dibromotoluen elde etmek için yukarıdaki tepkime dizisinde nasıl bir değişiklik yaptınız?
- Problem 20.13** ➤ (a) *m*-Toluidinden çıkarak yapılan *m*-florotoluenin sentezini Altbölüm 20.8D'de gördük. *m*-Toluidini toluiden çıkarak nasıl sentezlersiniz? (b) *m*-Klorotolueni nasıl sentezlersiniz? (c) *m*-Bromotolueni? (d) *m*-İyodotolueni? (e) *m*-Tolunitrili ($m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$)? (f) *m*-Toluik asiti?
- Problem 20.14** ➤ 1,2,3-Tribromobenzeni, *p*-nitroanilinden [Problem 20.11 (e)] çıkarak nasıl sentezleyebilirsiniz?

20.9 ARENDIAZYONYUM TUZLARININ KENETLENME TEPKİMLERİ

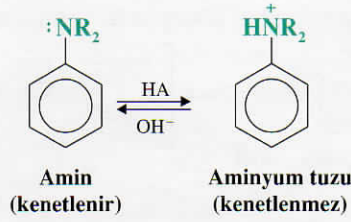
Arendiazonyum iyonları zayıf elektrofillerdir. Bunlar ancak fenoller ve üçüncül arilaminler gibi oldukça etkin aromatik bileşiklerle tepkimeye girebilirler ve *azo* bileşiklerini verirler. Bu elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesine çoğu kez *diazo kenetlenme tepkimesi* adı verilir.

Genel Tepkime**Özel Örnekler**

Arendiazonyum katyonları ile fenoller arasındaki kenetlenme tepkimeleri en hızlı *haff* bazik çözeltilerde gerçekleşir. Bu koşullarda fenolün büyük bir kısmı fenoksit iyonu, ArO^- , halinde bulunur. Fenoksit iyonu elektrofilik yer değiştirme tepkimelerinde fenolün kendisinden daha etkindir. (Niçin?) Eğer çözelti çok bazik ($\text{pH} > 10$) olursa, arendiazonyum tuzunun kendisi hidroksit iyonu ile etkileşir ve etkinliği nispeten az olan diazohidroksit ya da diazotat iyonuna dönüşür:

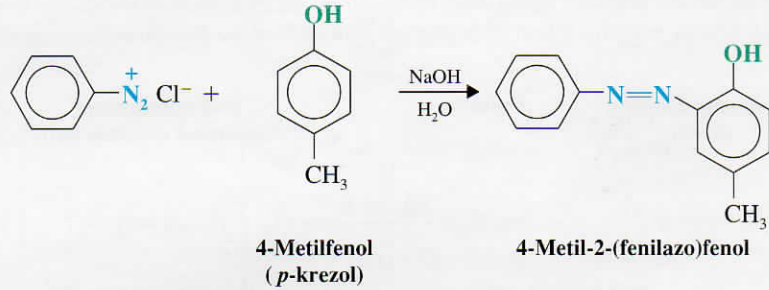


Arendiazonyum katyonları ile aminler arasındaki kenetlenmeler hafif asidik ($\text{pH} = 5 - 7$) çözeltilerde en hızlıdır. Bu koşullarda arendiazonyum katyonunun derişimi en yüksektir ve aynı zamanda, aminin etkin olmayan aminyum tuzuna çevrilmemiş kısmı en fazladır:



Eğer çözeltinin pH'sı 5'ten küçük olursa aminin kenetlenme hızı daha yavaştır.

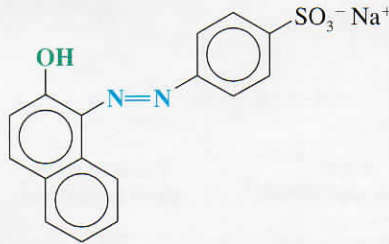
Fenol ve anilin türevlerinde kenetlenme para konumu açıksa, hemen tümüyle para konumunda meydana gelir. Para konumu kapalıysa kenetlenme orto konumunda gerçekleşir.



Azo bileşikler genellikle parlak renkli bileşiklerdir. Çünkü iki aromatik halka azo (diazendiil), $-\text{N}=\text{N}-$, grubuyla birbirine bağlanmış ve bu nedenle konjugasyon artmıştır. π elektronlarının delokalizasyonu arttığı için, ışığın soğurulması görünür bölgede meydana gelir. Azo bileşikler, parlak renklerinden dolayı ve nispeten ucuz çıkış maddelerinden sentezlenebildiklerinden, *boya* olarak çok sık kullanılırlar.

Azo boyaları çoğu kez, boyanın suda çözünebilmesi için ve liflerin (pamuk, yün, naylon gibi) polar yüzeylerine tutunabilmelerini sağlamak için bir ya da daha fazla $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ grupları içerirler. Böyle boyaların çoğu naftilaminlerin ve naftollerin kenetlenme tepkimeleriyle elde edilirler.

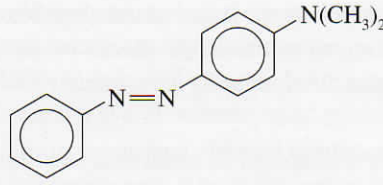
Orange II adlı boya 1876'da 2-naftolden elde edilmiştir.



Orange II

Problem 20.15 ➤ Orange II'nin 2-naftol ve *p*-aminobenzenesülfonik asitten sentezini gösteriniz.

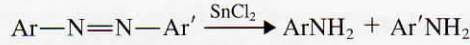
Problem 20.16 ➤ Tereyağ sarısı, bir zamanlar margarineri renklendirmek amacıyla kullanılmış bir boyadır. Kanserojen olduğu sanıldığından, artık gıdalara katılması yasaklanmıştır. Tereyağ sarısını, benzen ve *N,N*-dimetilanilinden çıkararak sentezleyiniz.



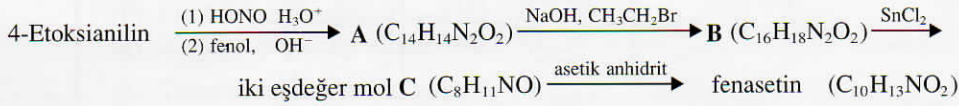
Tereyağ sarısı

Azo bileşikleri, kalay(II) klorür dahil, çeşitli indirgenlerle aminlere indirgenebilirler.

Problem 20.17



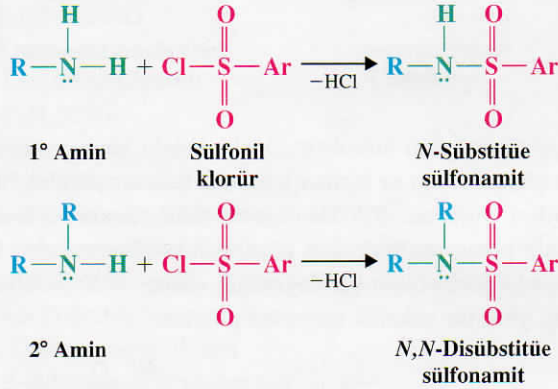
Bu indirgenme, aşağıdaki örnekte görüldüğü gibi, sentezlerde yararlı olabilir:



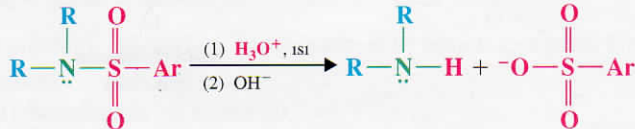
Fenasetin ve **A**, **B**, **C** ara ürünlerinin yapılarını yazınız. (Eskiden yatıştırıcı olarak kullanılan fenasetin, Problem 18.35'in de konusudur.)

20.10 AMİNLERİN SÜLFONİL KLORÜRLE TEPKİMELERİ

Birincil ve ikincil aminler sülfonil klorürlerle tepkimeye girerek **sülfonamitleri** verirler.



Sülfonamitler sulu asitle ısıtıldıklarında aminlere hidrolizlenirler:



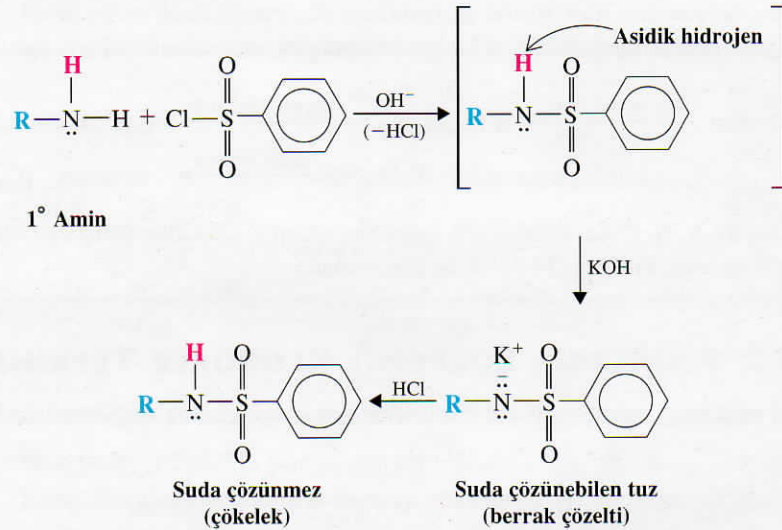
Fakat bu hidroliz karboksamitlerin hidrolizinden çok daha yavaştır.

20.10A Hinsberg Testi

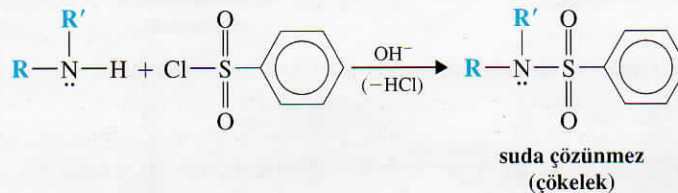
Sülfonamit oluşumu, Hinsberg testi denilen, ve bir aminin birincil, ikincil ya da üçüncül mü olduğunu anlamak için kullanılan bir kimyasal deneyin temelini oluşturur. Hinsberg testi iki basamak içerir. Önce, az miktarda amin ve benzensülfonil klorür karışımı

aşırı potasyum hidroksit ile çalkalanır. İkinci olarak, tepkimenin tamamlanması için bir süre beklendikten sonra, karışım asitlendirilir. Testin bu her iki basamağında da aminler birincil, ikincil ya da üçüncül olmalarına göre, gözle görülebilen farklı belirtiler gösterirler.

Birincil aminler benzensülfonil klorürle tepkimeye girerek *N*-sübstittüe benzensülfonamitleri verirler. Meydana gelen sülfonamit, aşırı potasyum hidroksitle hemen bir asit-baz tepkimesine girer ve suda çözünebilen potasyum tuzunu oluşturur. (Bu tepkimeler meydana gelir, çünkü azota bağlı hidrojen, güçlü elektron çekici $-\text{SO}_2-$ grubu nedeniyle asitik hale gelmiştir.) Bu basamakta deney tüpündeki çözelti berraktır. Çözelti sonraki basamakta asitlendirildiğinde meydana gelen *N*-sübstittüe sülfonamit suda çözünmeyeceğinden çökecektir.



İkincil aminler sulu potasyum hidroksit çözeltisindeki benzensülfonil klorürle tepkimeye girerek suda çözünmeyen ve birinci basamak sonrası çökelek oluşturan *N,N*-disübstittüe sülfonamitleri verirler. *N,N*-Disübstittüe sülfonamitler, asidik hidrojenleri bulunmadığından, sulu potasyum hidroksit çözeltisinde çözünmezler. Karışım asitlendirildiği zaman da gözle görülebilen bir değişiklik olmaz. *N,N*-Disübstittüe sülfonamit çökelek halinde kalır, yeni bir çökelek meydana gelmez.



Amin bir üçüncül aminse ve suda çözünmüyorsa, sulu potasyum hidroksit ve benzensülfonil klorürle karıştırıp çalkalandığında hiç bir değişiklik gözlenmez. Karışım asitlendirildiğinde, üçüncül amin, suda çözünebilen bir tuz oluşturarak suda çözünür.

Problem 20.18

- Bir A amininin molekül formülü $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$ 'dir. Bu amin sulu potasyum hidroksit içerisinde benzensülfonil klorür ile çalkalandığında berrak bir çözelti oluşur. Çözelti asitlendirilirse bir çökelek meydana gelir. A, NaNO_2 ve HCl ile $0 - 5^\circ\text{C}$ 'da tepki-

meye sokulur ve sonra 2-naftol ile etkileştirilirse belirgin renkli bir bileşik oluşur. A bileşiğinin İR spektrumu 815 cm^{-1} de şiddetli bir band verir. A'nın yapısı nedir?

Birincil aminlerin sülfonamitleri *sağ* ikincil aminlerin sentezinde sıklıkla kullanılır. **Problem 20.19**
Bu sentezin nasıl yapıldığını gösteriniz.

20.11 SÜLFÄ İLAÇLARI: SÜLFANILAMİT

20.11A Kemoterapi

Kemoterapi, enfeksiyona uğramış hücrelerin, kimyasal maddeler kullanılarak, sahibine zarar vermeksizin yok edilmesi diye tanımlanır. İnanmak çok zor olsa da (“mükemmel ilaçların” bu çağında) kemoterapi nispeten modern bir olgudur. 1900’den önce yalnızca üç özel ilaç biliniyordu. Bunlar frengi tedavisinde kullanılan, ama çoğu kez zararlı etkileri olan civa, sıtma tedavisinde kullanılan kınakına ağacı kabuğu ve dizanteri tedavisinde kullanılan ipecacuanha (bir Güney Amerika bitkisi) idi.

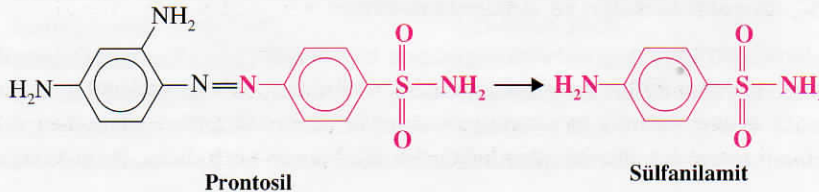
Çağdaş kemoterapi, yirminci yüzyılın başlarında Paul Ehrlich’in 1907’de tripan kırmızısı I adı verilen bir boyanın deneysel olarak, trypanosomiasise (trypanosoma bakterilerinin oluşturduğu bir hastalık) ve 1909’da salvarsan adlı ticari ilacın frengiye (Özel Konu G) karşı iyileştirici etkisini keşfiyle başlamıştır. Ehrlich 1908’de tıp alanında Nobel Ödülü kazanmıştır. Ehrlich “kemoterapi” adını kendisi vermiş ve bulaşıcı mikroorganizmaları yok eden, ama insana zarar vermeyen kimyasalları, hedefine ulaşan “sihirli mermiler” diye adlandırmıştır.

Ehrlich tıp öğrenciliği sırasında bazı boyaların kimi dokuları seçici olarak boyadıklarını farketmiştir. Bu “boyamanın” doku ile boya arasındaki kimyasal bir tepkimeden ileri gelmesi gerektiği düşüncesinden hareket eden Ehrlich, mikroorganizmaların da seçici boyandığını görmüştür. Bunun üzerine, yalnızca mikroorganizmaları öldürecek biçimde değişikliğe uğratılabilen bir boya bulabileceğini ummuştur.

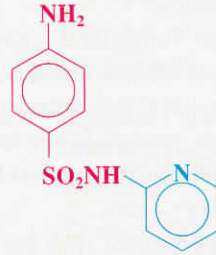
20.11B Sülfö İlaçları

Ehrlich ve diğerleri “sihirli mermiyi” bulabilmek amacıyla, 1909 – 1935 yılları arasında, boyalar dahil onbinlerce kimyasal maddeyi denemişlerdir. Ancak çok az bileşiğin ümit verici etkiler gösterdiğini gözlemişlerdir. 1935’e geldiklerinde şaşırtıcı bir olayla karşılaşmışlardır: Bir Alman boya üreticisinin yanında çalışan bir doktorun, Gerhhard Domagk’ın kızı bir iğne batması sonucu streptokoka dayalı bir enfeksiyona yakalanmıştır. Domagk, kızı ölmek üzereyken ağızdan prontosil denen boyayı vermeyi düşünmüştür. Prontosil, Domagk’ın firması (I. G. Farbenindustrie) tarafından geliştirilmiş ve streptokokların çoğalmasını önlemesi fareler üzerinde denenmişti. Kısa bir zaman sonra küçük kız iyileşti. Domagk’ın oynadığı kumar sadece küçük kızının hayatını kurtarmakla kalmadı, çağdaş kamoterapide yeni ve olağanüstü yararlı bir kapı açtı. G. Domagk 1939 tıp Nobel Ödülünü kazandı, ama 1947’ye kadar alması mümkün olmadı.

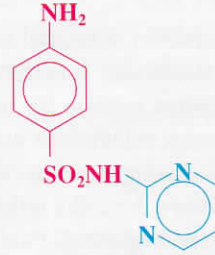
Bu olaydan bir yıl sonra, 1936’da, Paristeki Pasteur Enstitüsü’nden Ernest Fourneau bu boyanın insan vücudunda parçalanarak sülfanilamit verdiğini ve streptokok üzerinde etkili olan asıl maddenin bu sülfanilamit olduğunu kanıtladı.



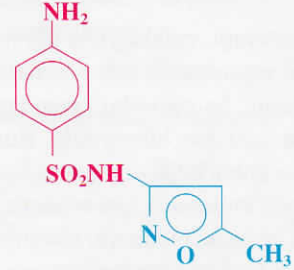
Fourneau'nun bu buluşunu yayınlaması üzerine, daha etkili kemoterapi ilaçları bulmak amacıyla sülfanilamit benzeri başka bileşiklerle ilgili yoğun bir araştırma başladı. Sülfanilamit iskeleti içeren binlerce bileşik sentezlendi. Sülfanilamitin hayal edilebilecek her türlü türevi hazırlandı ve denendi. Ancak, en iyi sonuç $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun bir hidrojeni yerine başka grupların, özellikle heterosiklik halkaların (aşağıdaki mavi yapılar) geçirildiği bileşiklerle elde edildi. Bunlardan en başarılı türevler aşağıda verilmiştir. Sülfonilamitin kendisi genel kullanım için çok fazla zehirlidir.



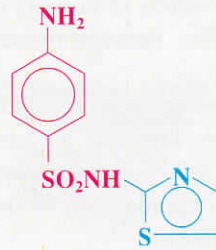
Sülfapiridin



Sülfadiazin



Sülfametoksazol



Sülfatiazol



Süksinilsülfatiazol



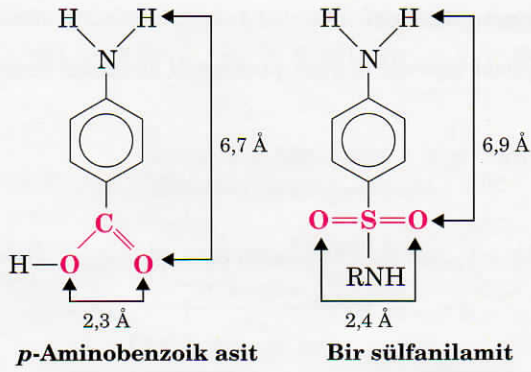
Sülfasetamit

Sülfapiridinin 1938'de, zatürreye karşı etkili olduğu görüldü. (O tarihten önce zatürre salgınından ölenlerin sayısı onbinleri buluyordu.) Sülfasetamit, üriner yolların enfeksiyonunda, 1941'de başarıyla kullanılan ilk ilaçtır. 1942'den itibaren süksinilsülfatiazol ve benzeri bir bileşik olan ftalilsülfatiazol bağırsak enfeksiyonlarına karşı kullanılmıştır. (Her iki bileşik vucutta yavaşça sülfatiazole hidroliz olur.) Sülfatiazol II. Dünya Savaşında sayısız yaralı askerin yaşamını kurtarmıştır.

194'ta D. D. Woods, sülf ilaçların ne yaptıklarını anlamayı sağlayan ilk araştırmaları gerçekleştirmiştir. Woods, bazı mikroorganizmaların çoğalmalarının sülfanilamit tarafından önlenmesinin *p*-aminobenzoik asit üzerinden olduğunu gözlemiştir. Woods, bu iki bileşiğin yapısal benzerliğine dikkat etmiş (Şekil 20.4) ve bazı gerekli metabolik işlemlerde birbirleri ile yarıştığı sonucuna varmıştır.

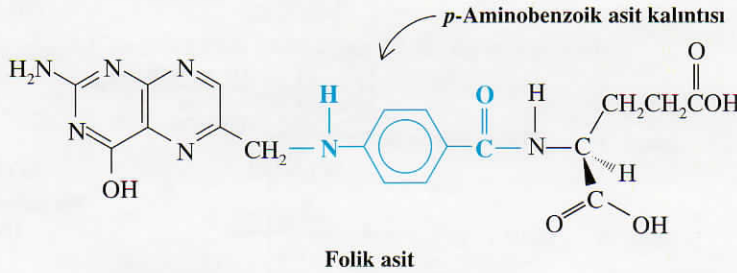
20.11C Gerekli Gıdalar ve Antimetabolitler

Bütün hayvanlar ve pek çok mikroorganizma bazı temel (gerekli) organik bileşiklerin biyosentezini yapamazlar. Bu gerekli gıdalara, vitaminler, bazı amino asitler, doymamış karboksilik asitler, purinler ve pirimidinler dahildir. Aromatik amin *p*-aminobenzoik asit, sülfanilamit terapisine duyarlı olan bakteriler için temel bir gıdadır. Bu bakterilerdeki



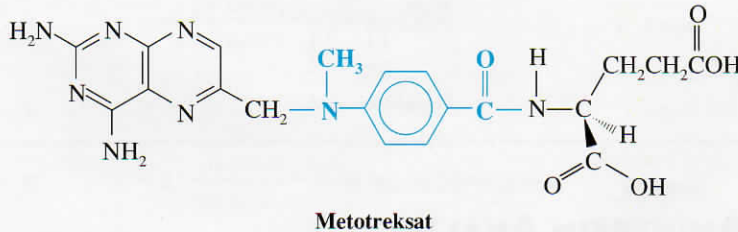
Şekil 20.4 *p*-Aminobenzoik asit ve bir sülfanilamidin yapı benzerliği. [Korolkovas, A. *Essentials of Molecular Pharmacology*; Wiley: New York, 1970; s. 105'ten izin alınarak kullanılmıştır.]

enzimler *folik asit* olarak adlandırılan diğer bir temel bileşiği sentezlemek için *p*-aminobenzoik asiti kullanırlar.



Mikropların çoğalmasını önleyen kimyasallara *antimetabolitler* denir. Sülfanilamidler, *p*-aminobenzoik asite ihtiyaç duyan bakterilerin antimetabolitleridir. Sülfanilamidler folik asit sentezi yapan bakterilerin enzimatik basamaklarını durdururlar. Bakteri enzimleri, bir sülfanilamid molekülü ile bir *p*-aminobenzoik asit molekülünü ayırt edemezler. Böylece, sülfanilamid, bakteri enzimini iş göremez hale getirir. Ortamda sülfanilamid varsa mikroorganizma folik asit sentezleyemez ve ölür. İnsanlar folik asiti *p*-aminobenzoik asitten sentezlemeyip gıdalarla dışarıdan aldığından (folik asit bir vitamindir), sülfanilamid tedavisi insanları etkilemez.

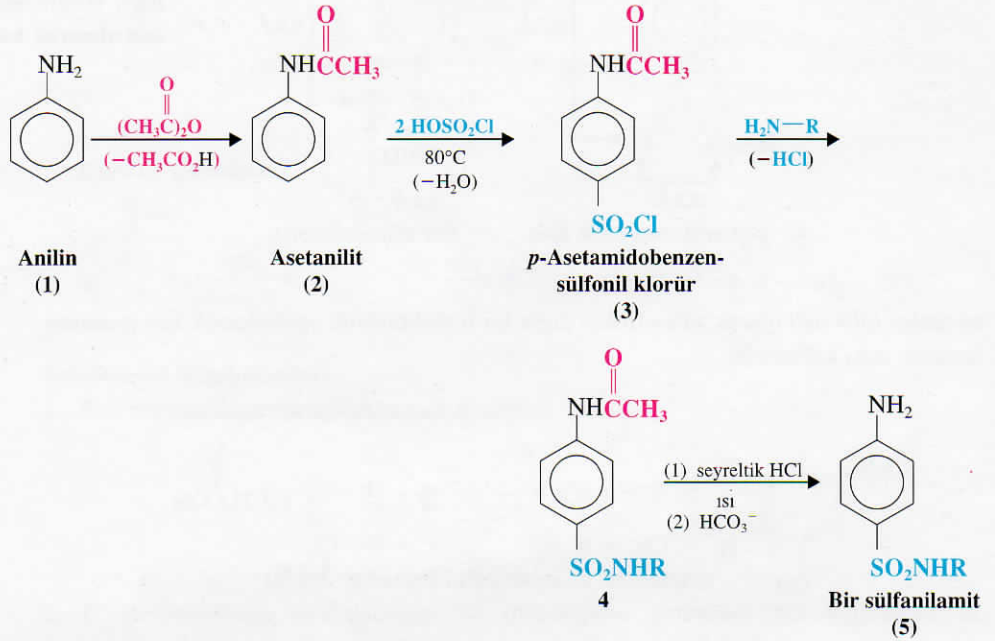
Sülfanilamidin etki mekanizmasının keşfi, birçok yeni ve etkin antimetabolitin geliştirilmesini sağladı. Bazı kanser tümörlerinin tedavisinde kullanılan ve bir folik asit türevi olan *metotreksat* bunlara bir örnektir:



Metotreksat, folik asite benzediğinden folik asitin girdiği aynı tepkimelere girebilir, ama özellikle hücre bölünmesi gibi önemli tepkimelerde folik asitin görevini yerine getiremez. Metotreksat bütün canlı hücrelere karşı zehirli olmakla birlikte çok hızlı bölünen hücreler (*kanser hücreleri*) bu bileşiğin etkisine daha fazla maruz kalırlar.

20.11D Sülfonil İlaçların Sentezi

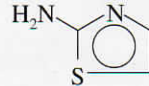
Sülfanilamidler aşağıdaki tepkime dizileri yardımıyla anilinden sentezlenebilirler.



Anilinin asetillenmesi asetaniliti (2) verir. Böylece, amino grubu bundan sonraki tepkimelerde korunmuş olur. 2'nin klorosülfonik asit ile etkileştirilmesi bir elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi üzerinden *p*-asetamidobenzenesülfonil klorürü (3) verir. Bunun da amonyak ya da bir birincil aminle etkileştirilmesinden diamit (4) elde edilir (hem karboksilik asit, hem de sülfonik asidin amidi). 4'ün seyreltik hidroklorik asitle gerisoğutucu altında kaynatılması seçimli olarak karboksamit bağlantısını hidrolizler ve bir sülfanilamid oluşturur. (Karboksamitler sülfanamidlerden çok daha hızlı hidroliz olurlar.)

Problem 20.20

- (a) Anilinden ve 2-aminotiyazolden çıkarak sülfotiyazol sentezleyiniz. (b) Sülfotiyazolu süksinilsülfatitiazole nasıl dönüştürebilirsiniz?



2-Aminotiyazol

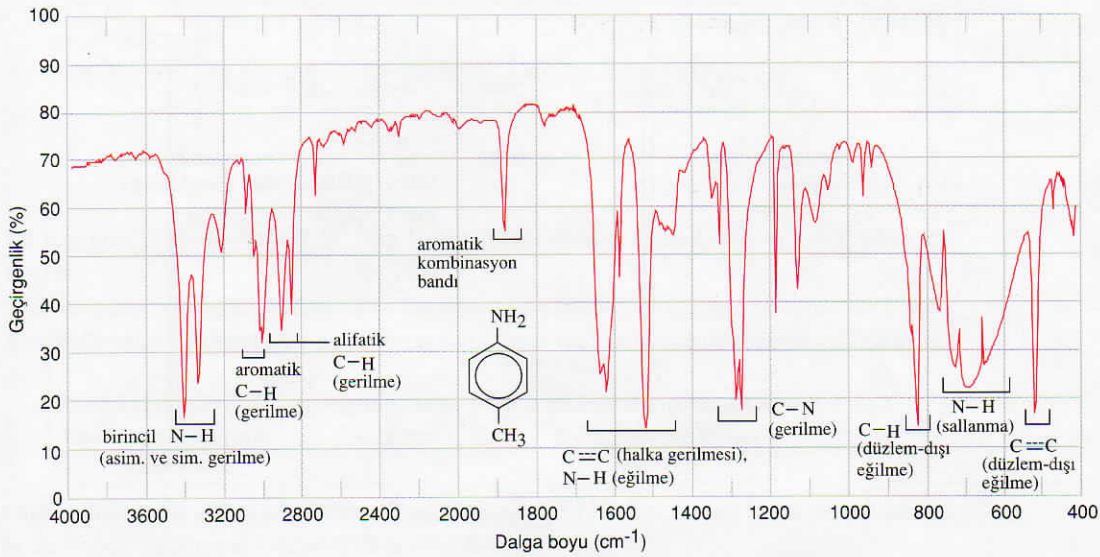


Bu araçları, aminleri karakterize etmek için kaydediniz.

20.12 AMİNLERİN ANALİZİ

20.12A Kimyasal Analiz

Aminler bazlıklarına ve dolayısıyla seyreltik sulu asitte çözünmelerine göre karakterize edilirler (Altbölüm 20.3A). Bilinmeyen bir bileşikte amin fonksiyonel grubunun varlığı nemli pH kağıdı ile denenebilir. Eğer bileşik bir aminse pH kağıdı bir bazın varlığını



Şekil 20.5 4-Metilanilinin çözömlenmiş İR spektrumu.

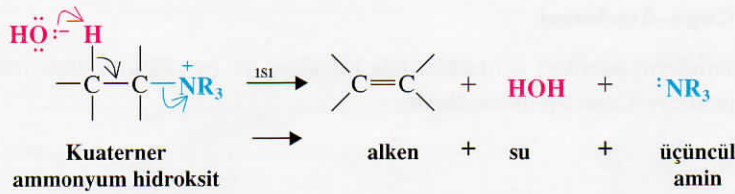
gösterir. Sonra, bilinmeyen amin İR spektroskopisi ile birincil, ikincil ya da üçüncül olarak kolayca sınıflandırılabilir (aşağıya bakınız). Bir aminin birincil, ikincil ya da üçüncül amin olduğu Hinsberg testi (Alt bölüm 20.10A) ile de anlaşılabilir. Birincil aromatik aminler çoğu kez, diazolanır ve sonra 2-naftol ile kenetlenerek parlak renkli azo boyası vermesi sağlanarak belirlenir (Alt bölüm 20.9).

20.12B Spektroskopik Analiz

İnfrared Spektrumları Birinci ve ikincil aminler $3300 - 3555 \text{ cm}^{-1}$ asit bölgesinde N—H gerilme titreşimlerinden ileri gelen İR soğurma badları ile ayırt edilebilirler. Birincil aminler bu bölgede iki band verirler (Şekil 20.5); ikincil aminler ise aynı bölgede genellikle tek bir banda sahiptirler. Üçüncül aminler N—H grubu taşımadıklarından bu bölgede soğurma yapmazlar. Alifatik aminlerin C—N gerilme titreşimlerinden ileri gelen soğurma bandları $1020 - 1220 \text{ cm}^{-1}$ bölgesindedir, fakat bu bandlar genellikle zayıftır ve farkedilmeleri zordur. Aromatik aminler genellikle $1250 - 1360 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde şiddetli bir C—N gerilme bandı verirler. Şekil 20.5'te 4-metilanilinin çözömlenmiş İR spektrumu görölmektedir.

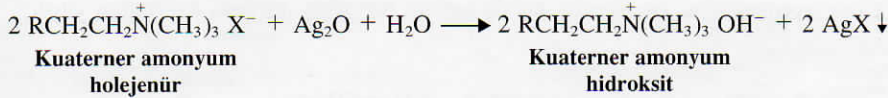
^1H NMR Spektrumları Birincil ve ikincil aminler δ 0,5 – 5 bölgesinde N—H proton sinyalleri verirler. Bu sinyaller genellikle geniştir ve bunların gerçek konumları çözücüye, numunenin saflığına, derişime ve sıcaklığı bağlıdır. N—H protonları proton değişimi nedeniyle, komşu protonlarla çoğu kez eşleşmezler. Yukarıdaki nedenlerden dolayı, amin protonlarını belirlemek zordur. En iyi belirleme yolu, protonları saymak ya da numuneye az miktarda D_2O eklemektir. D_2O eklendiğinde amin protonları yerine döteryumlar geçer ve oluşan N—D grubu ^1H NMR'ye duyarsız olduğundan amin sinyali kaybolur.

Alifatik aminlerin α karbonunda bulunan protonlar, azotun elektron çekme etkisi nedeniyle perdelenmezler ve δ 2,2–2,9 bölgesinde soğuma yaparlar. β -Karbonundaki protonlarsa daha fazla perdelenedikleri için δ 1,0 – 1,7 aralığında soğururlar.



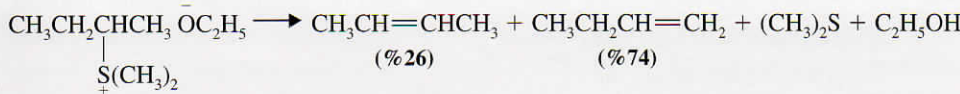
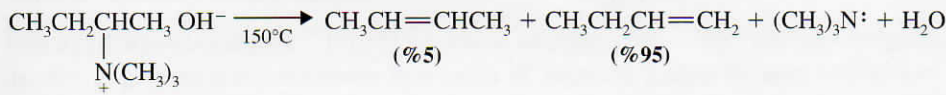
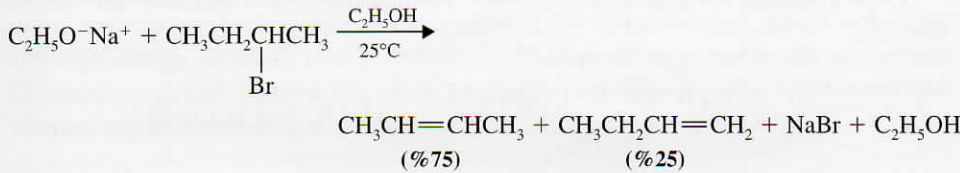
Bu tepkime 1851'de August W. von Hofmann tarafından keşfedilmiş ve onun adını almıştır.

Kuaterner amonyum hidroksitler kuaterner amonyum halojenürlerin sulu çözeltilerine gümüş oksit eklenerek ya da bir iyon değiştirme reçinesi yardımıyla elde edilebilirler.

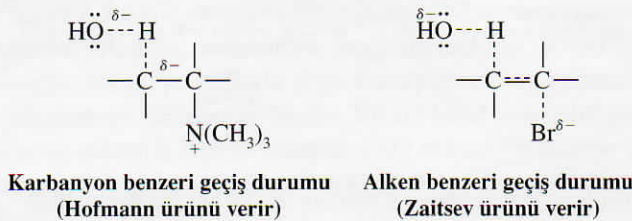


Gümüş halojenür çöker ve süzülerek uzaklaştırılabilir. Sonra, suyun buharlaştırılmasıyla kuaterner amonyum hidroksit elde edilebilir.

Nötr çıkış maddesi kullanılarak gerçekleştirilen çoğu ayrılmalar *Zaitsev kuralını* izledikleri halde (Alt bölüm 7.6A), yüklü çıkış maddelerinin ayrılma tepkimeleri *Hofmann kuralı* denen ve *başlıca ürünün en az sübtitüe olmuş alken* olduğu yolu izler. Aşağıda verilen örnekleri karşılaştırarak bu davranışı görebiliriz.



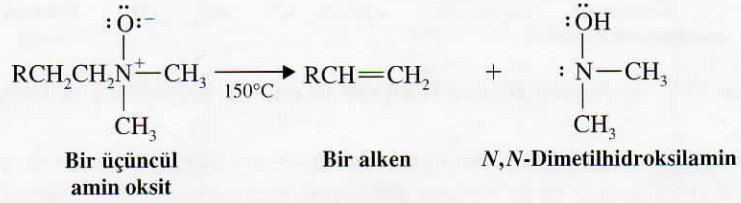
Bu farklılığın mekanizmaya dayanan nedenleri oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Olası bir açıklaması, yüklü çıkış maddelerinin verdiği ayrılma tepkimelerinde geçiş durumlarının önemli ölçüde karbanyonik karakterde olmasıdır. Bu yüzden, bu geçiş durumları son ürün alkene çok az benzer ve meydana gelmekte olan ikili bağ, geçiş durumu kararlılığını fazla etkilemez.



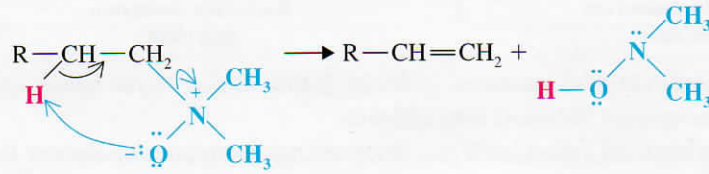
Yüklü bir substratta baz en asidik hidrojene atak yapar. Birincil hidrojen atomları daha asidiktir. Çünkü bağlandıkları karbon atomu elektron salan yalnızca tek bir gruba bağlıdır.

20.13B Cope Ayrılması

Üçüncül aminlerin oksitleri ısıtıldıklarında bir alken ve bir dialkilhidroksilamin verirler. Bu tepkimeye Cope ayrılması denir.

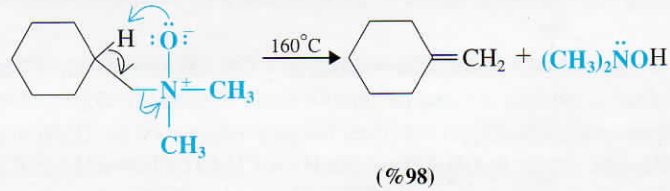


Cope ayrılması bir sin ayrılmadır ve halkalı bir geçiş durumu üzerinden yürür:



Üçüncül amin oksitler bir üçüncül aminin hidrojen peroksitle etkileştirilmesinden kolayca elde edilebilirler (Altbölüm 20.6A).

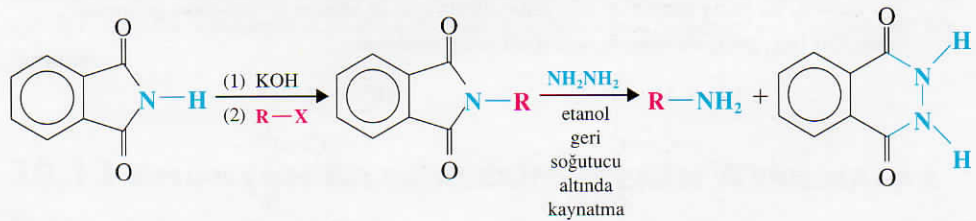
Cope ayrılması sentezlerde kullanışlıdır. Metilensikloheksan aşağıdaki gibi sentezlenebilir.



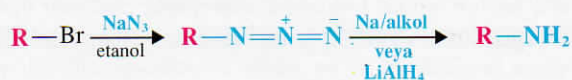
Aminlerin Eldeleri ve Tepkimelerinin Özeti

Aminlerin Eldesi

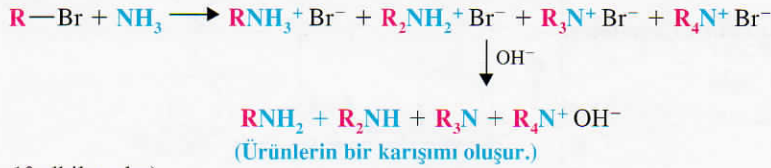
1. Gabriel sentezi (Altbölüm 20.5A'da tartışılmıştır).



2. Alkilazürlerin indirgenmesiyle (Altbölüm 20.5A'da tartışılmıştır).

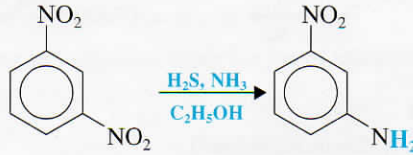
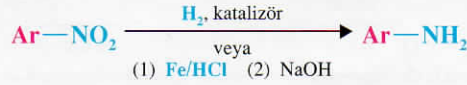


3. Alkil halojenürlerin aminlenmesiyle (Altbölüm 20.5A'da tartışılmıştır).

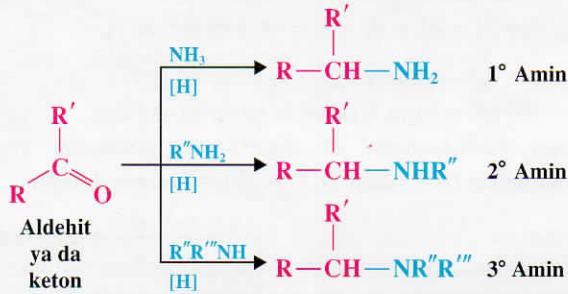


(R = bir 1° alkil grubu)

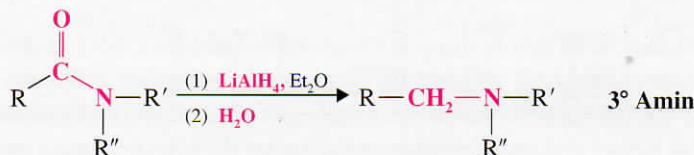
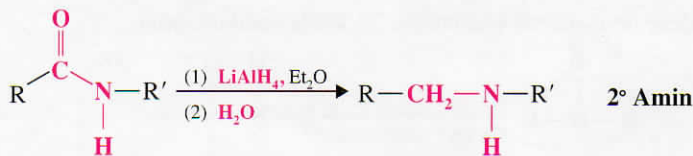
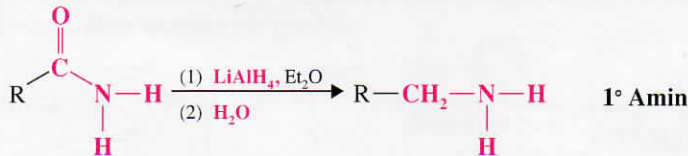
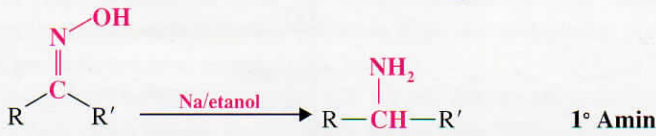
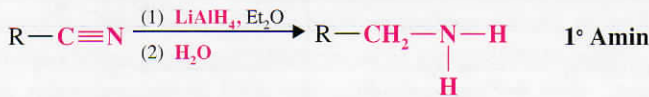
4. Nitroarenlerin indirgenmesiyle (Altbölüm 20.5B'de tartışılmıştır).



5. İndirgeyerek aminlemeyle (Altbölüm 20.5C'de tartışılmıştır).

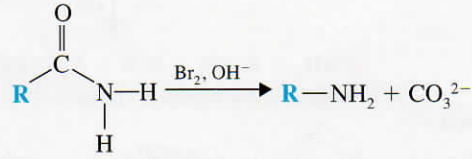


6. Nitriller, oksimler ve amitlerin indirgenmesiyle (Altbölüm 20.5D'de tartışılmıştır).

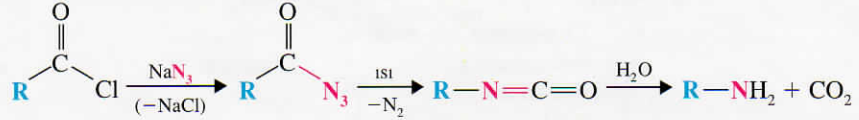


7. Hofmann ve Curtius çevrilmeleri üzerinden (Altbölüm 20.5E'de tartışılmıştır).

Hofmann Çevrilmesi

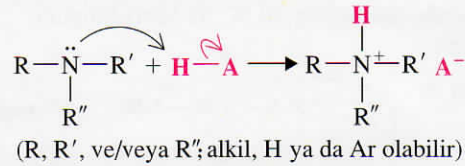


Curtius Çevrilmesi

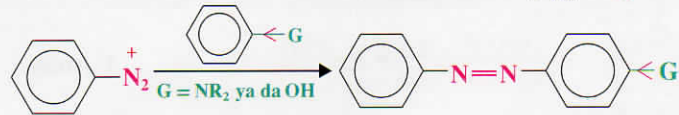
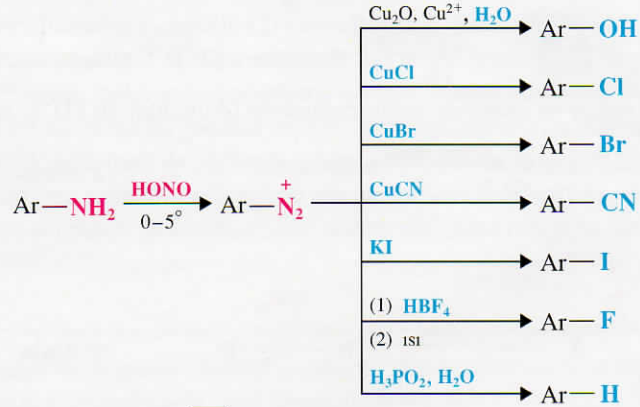


Aminlerin Tepkimeleri

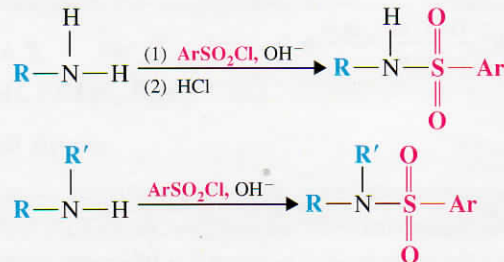
1. Baz olarak (Altbölüm 20.3'te tartışılmıştır).



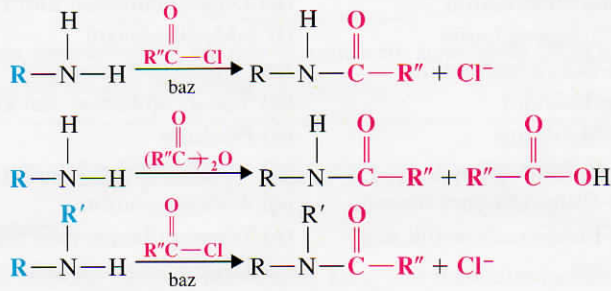
2. 1° Arilaminlerin diazolanması ve diazonyum grubunun yer değiştirme ve kenetlenme tepkimeleri (Altbölüm 20.8 ve 20.9'da tartışılmıştır).



3. Sülfonamitlere dönüştürme (Altbölüm 20.10'da tartışılmıştır).

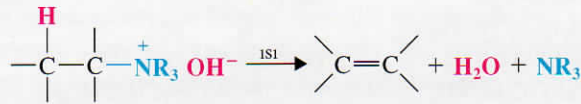


4. Amidlere dönüştürme (Altbölüm 18.8'de tartışılmıştır).

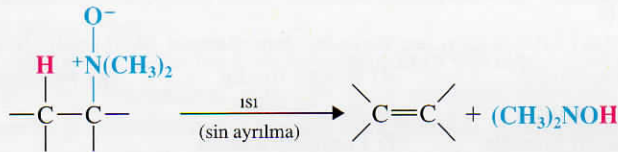


5. Hofmann ve Cope ayrılmaları (Altbölüm 20.13'te tartışılmıştır).

Hofmann Ayrılması



Cope Ayrılması



Anahtar Terimler ve Kavramlar

1° Aminler	Altbölüm 20.1
2° Aminler	Altbölüm 20.1
3° Aminler	Altbölüm 20.1
Arilaminler	Altbölüm 20.1A
Heterohalkalı aminler	Altbölüm 20.1B
Aminlerin bazlığı	Altbölüm 20.3
Aminyum tuzları	Altbölüm 20.3C
Yarma reaktifi olarak aminler	Altbölüm 20.3F
Kuaterner amonyum tuzları	Altbölümler 20.2B ve 20.3C
İndirgeyerek aminleme	Altbölüm 20.5C
Diazonyum tuzları	Altbölümler 20.7A, 20.7B, 20.8 ve 20.9
N-Nitrozominler	Altbölüm 20.7C
Sülfonamidler	Altbölüm 20.10
Sülfo ilaçları	Altbölüm 20.11

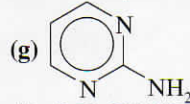
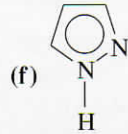
EK PROBLEMLER 20.21

Aşağıdaki bileşiklerin yapı formüllerini yapınız:

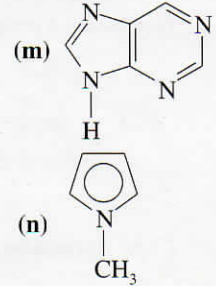
- | | |
|---|---|
| (a) Benzilmetilamin | (k) Dimetilaminyum klorür |
| (b) Triizopropilamin | (l) 2-Metilimidazol |
| (c) <i>N</i> -Etil- <i>N</i> -metilanilin | (m) 3-Amino-1-propanol |
| (d) <i>m</i> -Toluidin | (n) Tetrapropilamonyum klorür |
| (e) 2-Metilpirol | (o) Pirlidin |
| (f) <i>N</i> -Etilpiperidin | (p) <i>N,N</i> -Dimetil- <i>p</i> -toluidin |
| (g) <i>N</i> -Etilpiridinyum bromür | (q) 4-Metoksianilin |
| (h) 3-Piridinkarboksilik asit | (r) Tetrametilamonyum hidroksit |
| (i) İndol | (s) <i>p</i> -Aminobenzoik asit |
| (j) Asetanilit | (t) <i>N</i> -Metilanilin |

20.22 Aşağıdaki bileşiklerin yaygın adlarını veya sistematik adlarını yazınız:

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
 (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_3$
 (c) $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_3 \text{I}^-$
 (d) $o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$
 (e) $o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$



- (h) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$
 (i) $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
 (j) $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$
 (k) $\text{CH}_3\text{NH}_3^+\text{CH}_3\text{CO}_2^-$
 (l) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

**20.23** Aşağıdaki bileşiklerin her birinden benzilamini nasıl sentezlersiniz?

- | | | |
|-------------------|---------------------|-------------------|
| (a) Benzonitril | (d) Benzil tosilat | (g) Fenilasetamit |
| (b) Benzamit | (e) Benzaldehit | |
| (c) Benzil bromür | (f) Fenilnitrometan | |
| (iki yol) | | |

20.24 Aşağıdaki bileşiklerin her birinden anilini sentezleyiniz.

- | | | |
|------------|-----------------|--------------|
| (a) Benzen | (b) Bromobenzen | (c) Benzamit |
|------------|-----------------|--------------|

20.25 Aşağıdaki bileşikleri bütül alkolden çıkararak sentezleyiniz.

- | | |
|---|-------------------|
| (a) Bütülin (2° ve 3° amin içermeyecek) | (c) Propilamin |
| (b) Pentilamin | (d) Bütülmtilamin |

20.26 Anilini aşağıdaki bileşiklerin her birine nasıl dönüştürürsünüz? (Problemin önceki şıklarında elde ettiğinizi yeniden elde etmenize gerek yoktur.)

- | | |
|-------------------------------|---|
| (a) Asetanilit | (i) İyodobenzen |
| (b) <i>N</i> -Fenilftalimit | (j) Benzonitril |
| (c) <i>p</i> -Nitroanilin | (k) Benzoik asit |
| (d) Sülfanilamit | (l) Fenol |
| (e) <i>N,N</i> -Dimetilanilin | (m) Benzen |
| (f) Florobenzen | (n) <i>p</i> -(Fenilazo)fenol |
| (g) Klorobenzen | (o) <i>N,N</i> -Dimetil- <i>p</i> -(fenilazo)anilin |
| (h) Bromobenzen | |

20.27 Aşağıdaki aminlerin herbiri sulu sodyum nitrit ve hidroklorik asitle tepkimeye girdiğinde hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz?

- | | | |
|------------------|--------------------------------|----------------------------|
| (a) Propilamin | (c) <i>N</i> -Propilanilin | (e) <i>p</i> -Propilanilin |
| (b) Dipropilamin | (d) <i>N,N</i> -Dipropilanilin | |

* Yıldızla işaretlenmiş problemler "çözülmesi daha zor olan problemler"dir.

- 20.28** (a) Bir önceki problemde verilen aminlerin her biri benzensülfonil klorür ve sulu potasyum hidroksitin aşırısıyla tepkimeye girerse hangi ürünler oluşur? (b) Her bir tepkimede neler gözlemeyi beklersiniz? (c) Tepkime sonunda çözeltiye ya da karışıma asit eklerseniz neler gözlersiniz?

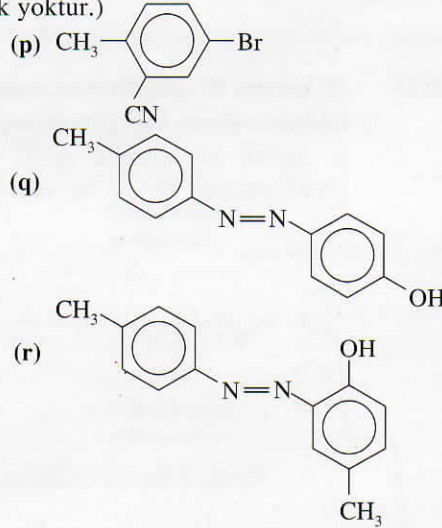
- 20.29** (a) Piperidin'in sulu sodyum nitrit ve hidroklorik asitle tepkimesinden hangi ürün oluşur? (b) Piperidin'in benzensülfonil klorür ve sulu potasyum hidroksitin aşırısıyla vereceği ürün nedir?

- 20.30** Aşağıdaki tepkimelerin ürünlerini yazınız:

- (a) Etilamin + benzoil klorür $\longrightarrow$
 (b) Metilamin + asetik anhidrit $\longrightarrow$
 (c) Metilamin + süksinik anhidrit $\longrightarrow$
 (d) (c)'nin ürünü $\xrightarrow{\text{ISI}}$
 (e) Pirolidin + ftalik anhidrit $\longrightarrow$
 (f) Pirol + asetik anhidrit $\longrightarrow$
 (g) Anilin + propanoil klorür $\longrightarrow$
 (h) Tetraetilammonyum hidroksit $\xrightarrow{\text{ISI}}$
 (i) *m*-Dinitrobenzen + $\text{H}_2\text{S} \xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]{\text{NH}_3}$
 (j) *p*-Toluidin + Br_2 (aşırı) $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$

- 20.31** Aşağıdaki bileşikleri benzen ya da toluenden çıkararak, diazonyum tuzları üzerinden sentezleyiniz. (Problemin önceki basamaklarında elde ettiğiniz bir bileşiği yeniden sentezlemenize gerek yoktur.)

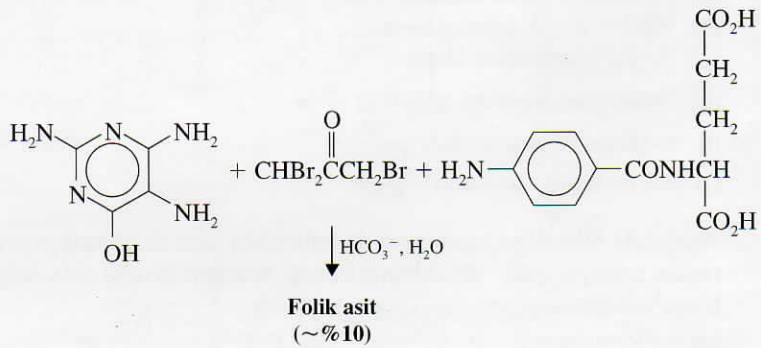
- (a) *p*-Florotoluen
 (b) *o*-İyodotoluen
 (c) *p*-Krozol
 (d) *m*-Diklorobenzen
 (e) *m*- $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CN})_2$
 (f) *m*-İyodofenol
 (g) *m*-Bromobenzonitril
 (h) 1,3-Dibromo-5-nitrobenzen
 (i) 3,5-Dibromoanilin
 (j) 3,4,5-Tribromofenol
 (k) 3,4,5-Tribromobenzonitril
 (l) 2,6-Dibromobenzoik asit
 (m) 1,3-Dibromo-2-iyodobenzen
 (n) 4-Bromo-2-nitrotoluen
 (o) 4-Metil-3-nitrofenol



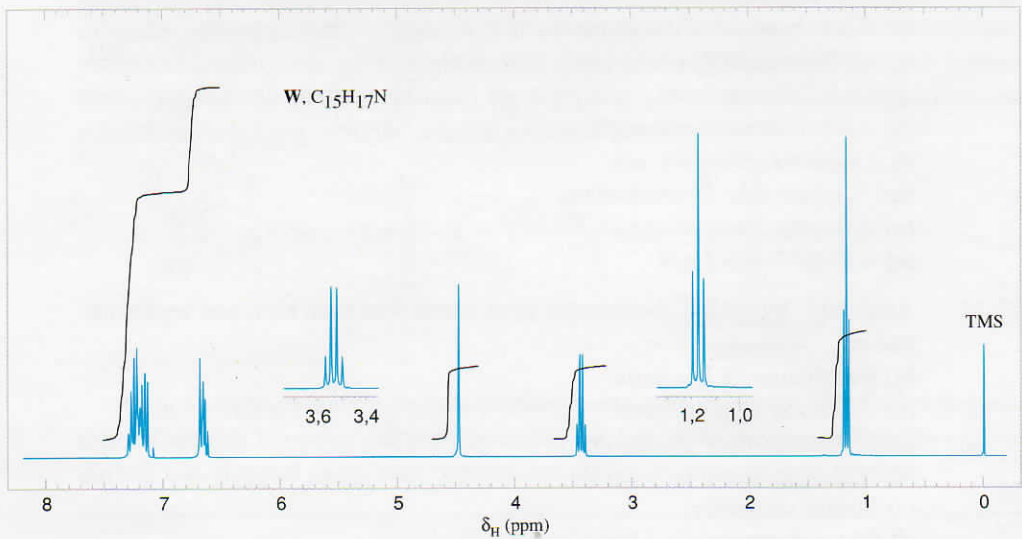
- 20.32** Aşağıdaki bileşikleri birbirinden ayırt etmek için basit kimyasal tepkimeler yazınız.

- (a) Benzilamin ve benzamit
 (b) Allilamin ve propilamin
 (c) *p*-Toluidin ve *N*-metilanilin
 (d) Sikloheksilamin ve piperidin
 (e) Piridin ve benzen
 (f) Sikloheksilamin ve anilin
 (g) Trietilamin ve dietilamin
 (h) Tripropilaminyum klorür ve tetrapropilamonyum klorür
 (i) Tetrapropilamonyum klorür ve tetrapropilamonyum hidroksit

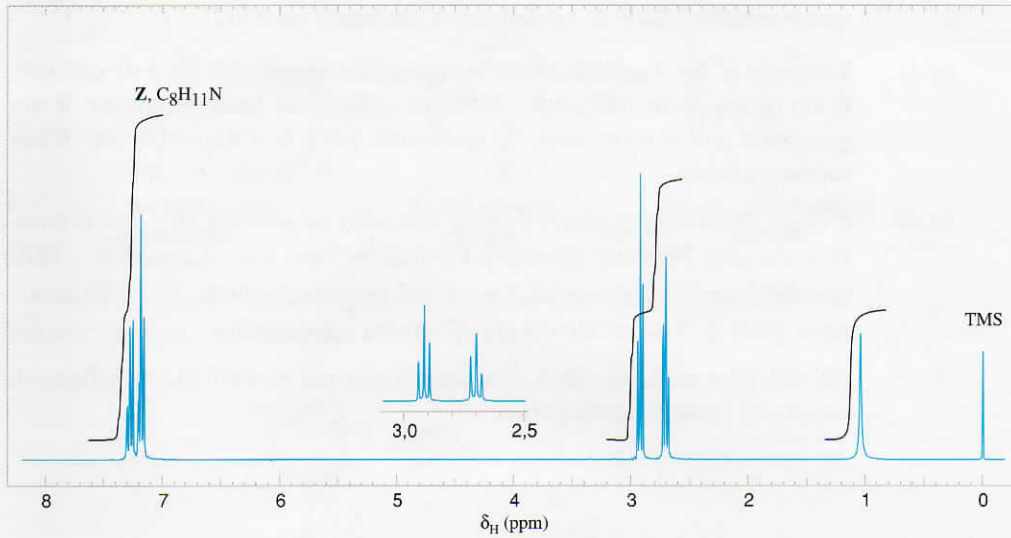
- 20.33** Anilin, *p*-kresol, benzoik asit ve toluen karışımını laboratuvarında kullandığınız basit reaktiflerle nasıl ayırabileceğinizi denklemlerle belirtiniz.
- 20.34** β -Aminopropiyonik asidi ($\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^-$) süksinik anhidritten çıkarak nasıl sentezlersiniz? (β -Aminopropiyonik asit pantotenik asit sentezinde kullanılır; bakınız Problem 18.34.)
- 20.35** Aşağıdaki bileşiklerin her birini belirtilen bileşiklerden ve başka gerekli reaktiflerden çıkarak nasıl sentezlersiniz?
- (a) 1,10-Dekandiolden ($\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_{10}\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \cdot 2\text{Br}^-$
- (b) Süksinik asit, 2-bromoetanol ve trimetilaminden başlayarak süksinilkolin bromür (bkz. bölüm girişi).
- 20.36** Folik asitin ticari sentezinde aşağıdaki üç bileşik sulu sodyum bikarbonat ile ısıtılır. Folik asit veren bu tepkimeler için uygun mekanizmalar öneriniz.



- 20.37** **W** bileşiği ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}$) benzensülfonil klorür ve sulu potasyum hidroksitle etkilendirildiğinde belirgin bir değişim gözlenmez. Bu karışımın asitlendirilmesi berrak bir çözelti verir. **W**'nun ^1H NMR spektrumu Şekil 20.7'de görülmektedir. **W** için bir yapı öneriniz.



Şekil 20.7 **W** bileşiğinin 300 MHz ^1H NMR spektrumu, Problem 20.37. Sinyallerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir.



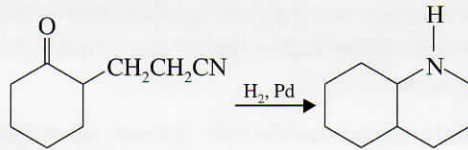
Şekil 20.8 Z bileşiğinin 300 MHz ^1H NMR spektrumu, Problem 20.38. Sinyallerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir.

20.38 X, Y ve Z nin yapıları nasıldır?



X'in ^1H NMR spektrumu δ 7,3'te çoklu (5H) ve δ 4,25'te birli (2H) olmak üzere iki sinyal verir. X'in İR spektrumu $680 - 840 \text{ cm}^{-1}$ aralığında 690 cm^{-1} ve 770 cm^{-1} 'de piklere sahiptir. Y'nin ^1H NMR spektrumu X'inkine benzer: δ 7,3'te çoklu (5H), δ 3,7'de (2H) birli (2H). Z'nin ^1H NMR spektrumu Şekil 20.8'de görülmektedir.

20.39 Aşağıdaki tepkimeye bu bölümde öğrendiğiniz tepkimelerden yararlanarak bir mekanizma öneriniz?



20.40 R – W bileşiklerinin yapılarını yazınız:



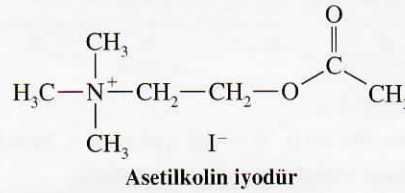
20.41 A ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$) bileşiği seyreltik HCl'de çözünür İR soğurma spektrumu $3300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde iki band verir. A'nın genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C

spektrumu Şekil 20.9'da verilmiştir. A'nın yapısı nasıldır?

20.42 B bileşiği A'nın (Problem 20.41) bir izomeridir ve seyreltik HCl'de çözünür. E'nin İR spektrumunda $3300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde band gözlenmez. B'nin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C spektrumu Şekil 20.9'da verilmiştir. B'nin yapısını yazınız.

20.43 C ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$) bileşiği pozitif Tollens testi verir ve seyreltik HCl'de çözünür. İR spektrumu 1695 cm^{-1} civarında kuvvetli bir band verir, fakat $3300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde band vermez. Genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu Şekil 20.9'da görülmektedir. C için bir yapı öneriniz.

20.44 Organik çıkış maddesi olarak dimetilamin, oksiran ve asetil klorür kullanarak asetilkolin iyodürü sentezleyiniz.



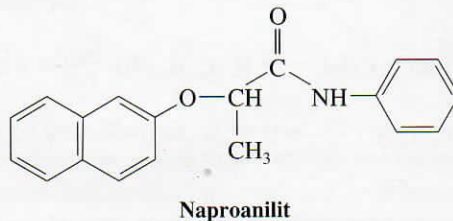
20.45 Etanolamin, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, ve dietanolamin, $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$, emülsifiye edici bir madde oluşturmak ve asidik gazları soğurmak için ticari olarak kullanılır. Bu iki bileşiği nasıl sentezleyebilirsiniz?

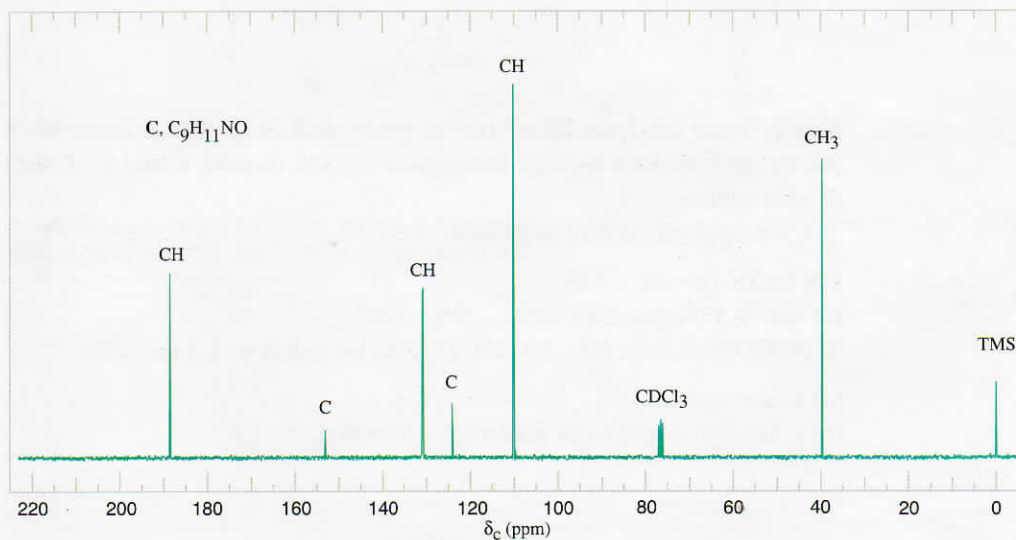
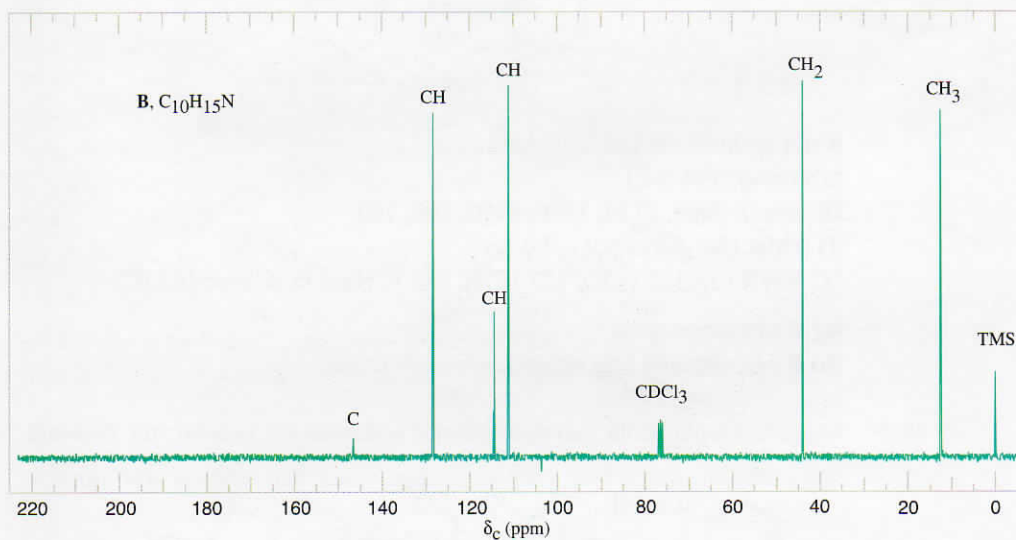
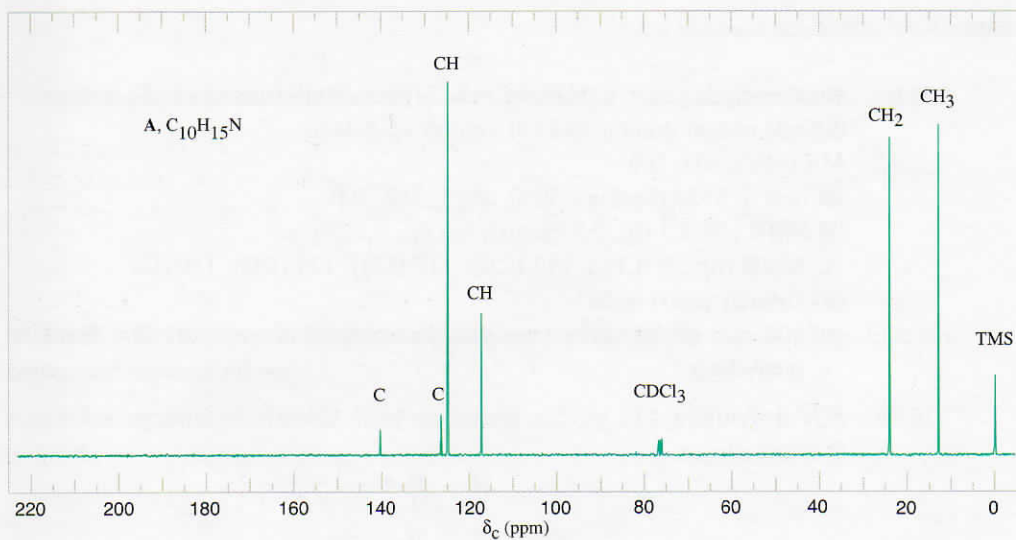
20.46 Dietilpropiyon (aşağıda verilen yapıya bakınız) anoreksiya tedavisinde kullanılan bir bileşiktir. Benzenden çıkarak ve gerekli maddeleri kullanarak dietilpropiyonun sentezini tasarlayınız.



20.47 Hofmann tepkimesinin bir molekül içi çevrilme olduğunu, yani göçen R grubunun amit grubundan hiçbir zaman tam olarak ayrılmadığını kanıtlayan bir deney tasarlayınız.

20.48 Asya ülkelerinde pirinç tarlalarında yabancı ot mücadelesinde kullanılan naproanilitin sentezini propanoik asit, anilin ve 2-naftolden çıkarak nasıl yapabilirsiniz?





Şekil 20.8 Problem 20.41 – 20.43'teki A, B ve C bileşiklerinin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumları. DEPT ^{13}C NMR spektrumlarından elde edilen bilgiler her pikin üzerinde verilmiştir.

***20.49** Fenil izotiyosiyanat, $C_6H_5N=C=S$, lityum alüminyum hidrür ile indirgen-
diğinde oluşan ürünün spektral verileri aşağıdadır;

MS (m/z): 107, 106

IR (cm^{-1}): 3330 (keskin), 3050, 2815, 760, 700

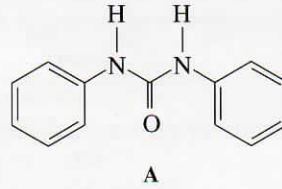
^1H NMR (δ): 2,7 (b), 3,5 (geniş), 6,6 (ç), 7,2 (ü)

^{13}C NMR (δ): 30 (CH_3), 112 (CH), 117 (CH), 129 (CH), 150 (C)

(a) Ürünün yapısı nedir?

(b) 106 m/z pikini veren yapı nasıldır ve nasıl oluşmuştur? (Bir iminyum iyonudur.)

***20.50** *N,N'*-Difenilüre (A) piridin içerisinde tosil klorürle tepkimeye sokulunca B ürünü oluşur.



B'nin spektral verileri aşağıdadır:

MS (m/z): 194 (M^+)

IR (cm^{-1}): 3060, 2130, 1590, 1490, 760, 700

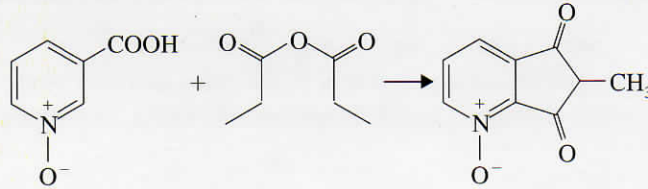
^1H NMR (δ): yalnız 6,9 – 7,4 (ç)

^{13}C NMR (δ): 122 (CH), 127 (CH), 130 (CH), 149 (C), ve 163 (C)

(a) B'nin yapısı nedir?

(b) B'nin oluşumu için bir mekanizma öneriniz.

*** 20.51** Aşağıdaki tepkimenin meydana gelişini açıklayan bir mekanizma öneriniz.



***20.52** Aseton, susuz kalsiyum klorür (bir su çekici madde) içerisinde susuz amon yak ile etkileştirilirse tepkime karışımının organik fazında, kristal bir C ürünü elde edilir.

C'nin spektral verileri aşağıdadır:

MS (m/z): 155 (M^+), 140

IR (cm^{-1}): 3350 (keskin), 2850 – 2960, 1705

^1H NMR (δ): 2,3 (b, 4H), 1,7 (1H; D_2O 'da kaybolur) ve 1,2 (b, 12H)

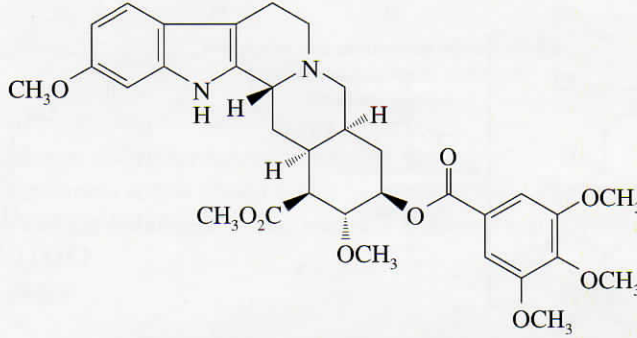
(a) C'nin yapısı nedir?

(b) C'nin oluşumu için bir mekanizma öneriniz.



ÖĞRENME GRUBU PROBLEMLERİ

1. Reserpin alkaloitler sınıfından doğal bir üründür (bakınız Özel Konu F). Reserpin, Hint yılan kökü, *Rauwolfia serpentina*dan izole edilmiştir. Reserpin yüksek tansiyonda, sinirsel ve ruhsal bozukluklarda ilaç olarak kullanılır. Altı stereomerkez içeren reserpinin sentezi 1955 yılında R. B. Woodward tarafından gerçekleştirilen önemli bir olaydı. Bu sentez, aminler ve ilgili azot taşıyan fonksiyonel gruplar içeren çeşitli bir dizi tepkimeye gerçekleştirilmiştir.



Reserpin

- (a) Sayfa 996'da verilen şemadaki ilk iki basamağın amacı, amit üzerinden, bir ikincil amin hazırlamaktır. Birinci ve ikinci basamaktan oluşan sırasıyla, **A** ve **B** ürünlerinin yapılarını çiziniz. **A**'nın oluşum mekanizmasını yazınız.
- (b) Tepkimenin sonraki basamağı, yeni bir halka kapanması ile birlikte, bir üçüncül amin oluşumudur. Amit fonksiyonel grubunun fosfor oksiklorür (POCl_3) ile tepkimeye girerek, parantez içindeki ara üründe ayrılan grubun yerine nasıl geçtiğini oklarla belirtiniz.
- (c) Parantez içindeki ara ürünün verdiği halka kapanması, indol halkaları için karakteristik bir elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesidir. Yapının indol halkası içeren kısmı neresidir. İndol halkasındaki azot atomunun, konjugasyon yoluyla, komşu karbon atomuna nasıl elektron vererek bunun elektrofile atağını sağladığını gösteren bir mekanizma yazınız. Bu durumda parantezdeki ara ürünün indolü tarafından yapılan atak, bir katılma-ayrılma tepkimesidir ve bir bakıma ayrılan gruplar taşıyan karbonillerle meydana gelen tepkimelere benzer.
2. (a) Bir öğrenciye bilinmeyen iki bileşenli bir karışım veriliyor ve bunları ayırıp teşhis etmesi isteniyor. Bileşiklerden biri bir amin, diğeri nötr bir bileşiktir (hiç biri belirgin asit ve baz özelliği göstermiyor). Bilinmeyen amini nötr bileşikten diyetil eter ve %5'lik HCl ve %5'lik NaHCO_3 çözeltilerinden yararlanarak, ekstraksiyon tekniğiyle nasıl ayırabilirsiniz? Karışım diyetil eterde tamamen çözünüyor, ama pH 7 olan suda her ikisi de çözünmüyor. Aminin organik gruplarını R ile simgeleyerek, öngördüğünüz asit-baz tepkimelerinin basamaklarını yazınız. İlgilendiğiniz bileşiğin ayırma işlemi sırasında verilen bir zamanda niçin eter fazında ya da sulu fazda olduğunu açıklayınız.
- (b) Amin başarıyla izole edilip saflaştırıldıktan sonra, sulu sodyum hidroksit varlığında benzensülfonil klorürle etkileştiriyor. Bu işlemde oluşan çözelti asitlendirildiğinde bir çökelek oluşuyor. Burada yapılan, aminleri sınıflandırmak için kullanılan Hinsberg testidir. Bilinmeyen bileşik hangi amin sınıfındadır? Birincil, ikincil ya da üçüncül? Bu sınıflandırma için kullandığınız tepkimeleri bir genel amin için yazınız. (Sayfa 996'da devam ediyor.)



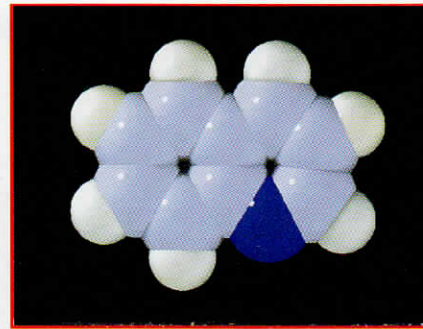
2. (devamı) (c) Saflaştırılan bilinmeyen amin İR, NMR ve MS ile analiz ediliyor ve aşağıdaki veriler elde ediliyor. Bu bilgiler ışığında bilinmeyen aminin yapısı için ne söyleyebilirsiniz? Önerdiğiniz yapının spektral verilere uyduğunu gösteriniz.

IR (cm⁻¹): 3360, 3280, 3020, 2962, 1604, 1450, 1368, 1021, 855, 763, 700, 538

¹H NMR (δ): 1,35 (i, 3H), 1,8 (gb, 2H), 4,1 (d, 1H), 7,3 (ç, 5H)

MS (m/z): 121, 120, 118, 106 (temel pik), 79, 77, 51, 44, 42, 28, 18, 15

Heterohalkalı Aminlerin Tepkimeleri ve Sentezleri

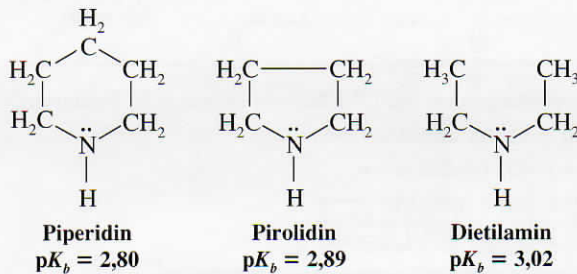


Kinolin

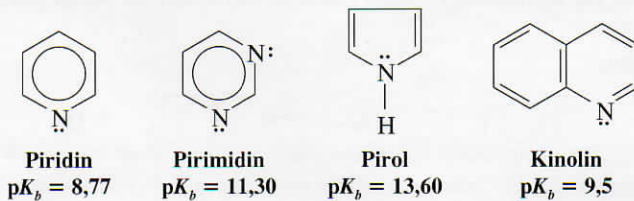
Heterohalkalı aminlerin pek çok tepkimesi daha önce gördüğümüz aminlerin tepkimelerine benzer.

E.1 HETEROHALKALI AMİNLERİN BAZLIĞI

Aromatik olmayan heterohalkalı aminlerin bazlıkları açık zincirli aminlerin bazlıklarına çok yakındır.*



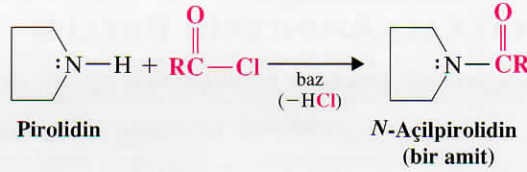
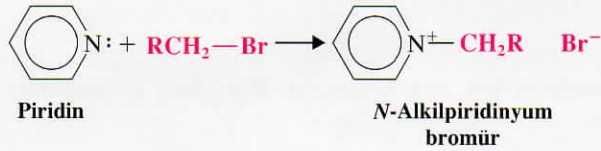
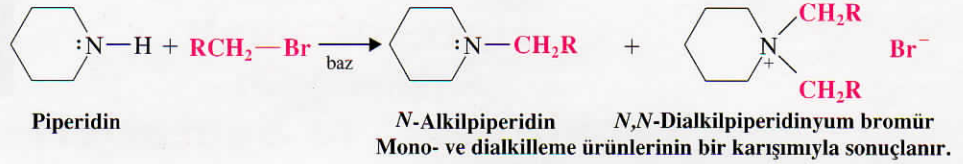
Sulu çözeltilerde piridin, pirimidin ve pirol gibi aromatik heterohalkalı aminler, aromatik olmayan aminlerden ve amonyaktan çok daha zayıf bazlardır. (Ancak, anilin ve pirol gaz fazında amonyaktan daha baziktir. Bu durum bağlı bazlıkta sarılmanın çok önemli olduğunu gösterir, bkz. Altbölüm 20.3)



* Altbölüm 20,3'te aminlerin bağlı bazlığını eşlenik asitlerinin pK_a değerlerine göre karşılaştırdık. Burada ise bazlığı karşılaştırmak için bir diğer yöntemi, pK_b değerlerini kullanacağız. $pK_a + pK_b = 14$, buradan $pK_b = 14 - pK_a$.

E.2 ALKİLLEME VE AÇİLLEME TEPKİMELERİNDE NÜKLEOFİLLER OLARAK HETEROHALKALI AMİNLER

Pek çok heterohalkalı amin, halkalı olmayan aminlerinkilere çok benzeyen alkilleme ve açilleme tepkimesi verir.

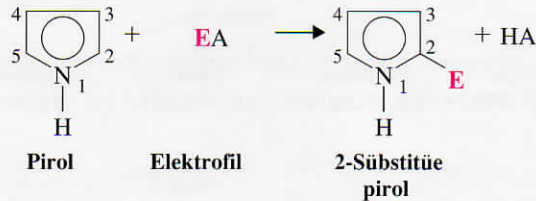


- Problem E.1** ➤ Aşağıdaki tepkimelerden hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz?
- (a) Piperidin + asetik anhidrit $\rightarrow$
 - (b) Piridin + metil iyodür $\rightarrow$
 - (c) Pirolidin + ftalik anhidrit $\rightarrow$
 - (d) Pirolidin + (aşırı) metil iyodür $\xrightarrow{\text{(baz)}}$
 - (e) (d)'nin ürünü + Ag₂O, H₂O, sonra ısı $\rightarrow$

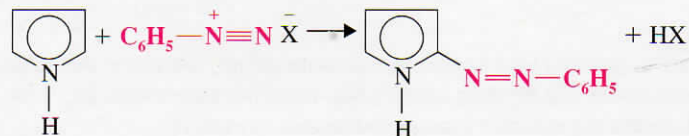
E.3 AROMATİK HETEROHALKALI AMİNLERİN ELEKTROFİLİK YER DEĞİŞTİRME TEPKİMELERİ

Pirol, elektrofilik yer değiştirmeye karşı oldukça duyarlıdır ve yer değiştirme başlıca 2 konumunda olur.

Genel Tepkime

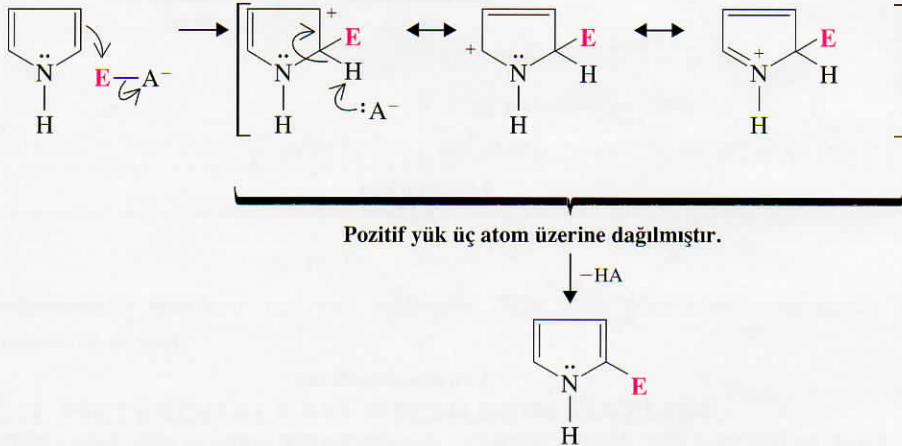


Özel Örnek

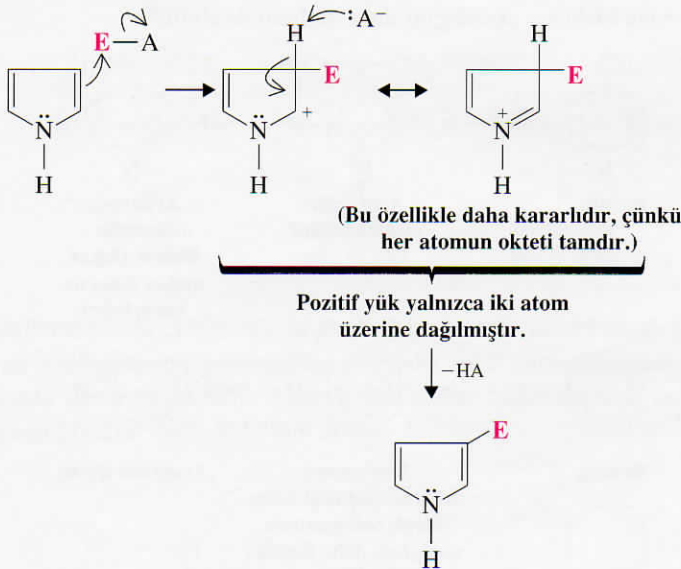


Elektrofilik yer değiştirmenin niçin 2 konumunu yeğlediğini, aşağıdaki rezonans yapıları inceleyerek anlayabiliriz.

Pirolün 2 Konumunda Yer Değiştirme



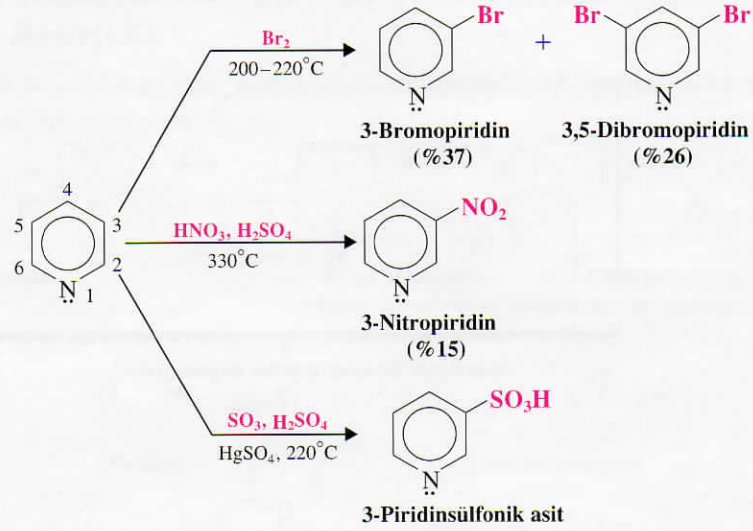
Pirolün 3 Konumunda Yer Değiştirme



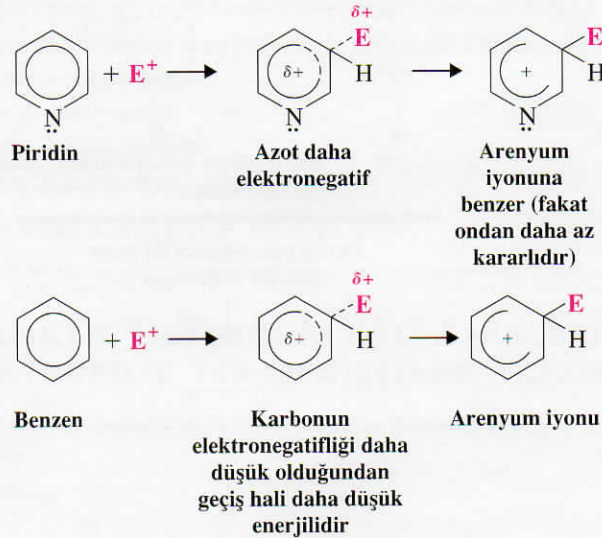
Her iki ara ürün de melez yapıya katkı sağlayan nispeten kararlı yapılar olsa da, 2 nolu konuma atak sonucu oluşan ara ürün ek bir rezonans yapıyla kararlı kılınır, ve pozitif yük iki atoma değil üç atoma dağılır. Bunun anlamı, bu ara ürünün daha kararlı olduğu ve 2 konumuna olan atağın daha küçük serbest aktifleşme enerjisine sahip olduğudur.

Piridin elektrofilik yer değiştirmeye karşı benzenden daha az etkindir. Piridin Friedel-Crafts alkilleme ve açılmasını vermez, diazonyum bileşikleriyle kenetlenmez. Piridin bromlanması gerçekleştirilebilirse de, ancak buhar fazında, 200 °C'da mümkündür ve radikalik mekanizma üzerinden yürüdüğü sanılmaktadır. Nitrolama ve sülfolama da

şiddetli koşullarda olur. Elektrofilik yer değiştirme, eğer gerçekleşirse, hemen hemen her zaman 3 konumunda meydana gelir.



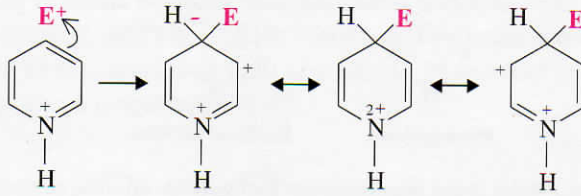
Piridinin benzene göre düşük etkinliğini kısmen, azotun karbona göre daha elektro-negatif olmasına bağlayabiliriz. Azot, daha elektronegatif olduğundan, elektrofilik yer değiştirmede pozitif yüklü iyonu (bir arenyum iyonuna benzer) oluşturan geçiş halini karakterize eden elektron eksikliğini daha az barındırabilir.



Piridinin elektrofilik yer değiştirmeye daha az yatkın olmasının ana nedeni, piridin bir proton ya da diğer bir elektrofille, başlangıçta, piridinyum iyonuna dönüşmesi olabilir.



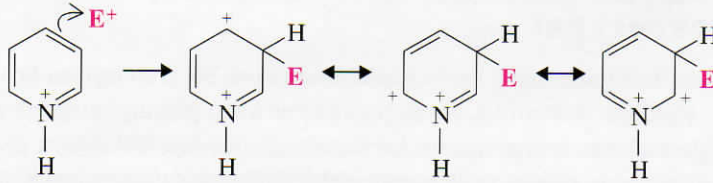
4 Konumuna (veya 2 konumuna) elektrofilik atak, ara ürün melezine katkı sağlayan rezonans yapıların özellikle kararsız olması nedeniyle yeğlenmez.



Azotun altı elektronlu olması ve iki pozitif yük taşıması nedeniyle özellikle kararsız

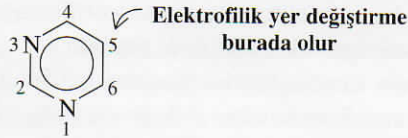
2 Konumuna atak için de benzer rezonans yapıları yazılabilir.

Piridin 3 konumuna atakta oluşan melez yapıya özellikle kararsız ya da özellikle kararlı bir yapı katkıda bulunmaz; sonuç olarak 3 konumuna atak yeğlenir ama yavaş gerçekleşir.



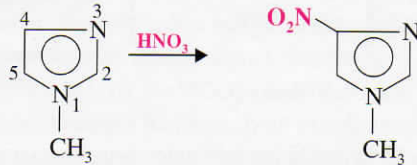
Meleze katkıda bulunan özellikle kararsız ya da kararlı bir yapı yok.

Pirimidin, elektrofilik yer değiştirmeye karşı piridinden bile daha az etkindir. (Niçin?) Eğer elektrofilik yer değiştirme gerçekleşirse, bu, 5 konumunda olur.



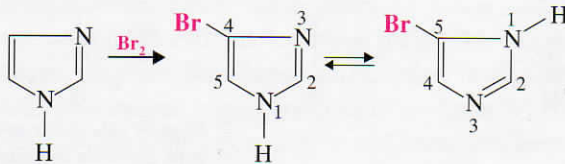
Pirimidin

İmidazol elektrofilik yer değiştirmeye karşı piridin ya da pirimidinden daha fazla fakat pirolden daha az etkindir. 1 Konumunda süstitüent taşıyan imidazoller elektrofilik yer değiştirmeyi 4 konumunda verirler.



1-Metil-4-nitroimidazol

İmidazolün kendisi de benzer şekilde elektrofilik yer değiştirme verir. Ancak, tautomerleşme 4 ve 5 konumlarını eşdeğer hale getirir.



4-(5)-Bromoimidazol

Problem E.2 ➤ Piyol ve imidazolün her ikisi de zayıf bazdır; bunlar, kuvvetli bazlarla tepkimeye girerek anyonlarını verirler.



Piyol anyonu



İmidazol anyonu

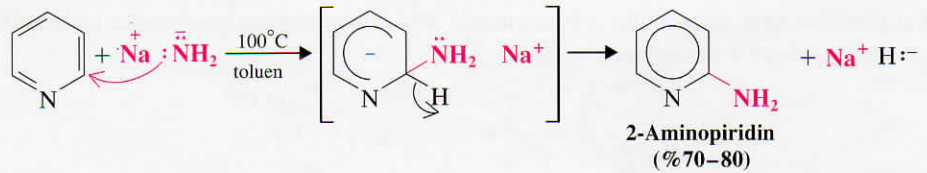
(a) Bu anyonlar daha önce gördüğümüz karbosiklik anyona benzerler. Karbosiklik anyon nedir? (b) Piyol ve imidazol anyonlarının kararlılıklarından sorumlu olan rezonans yapılarını yazınız.

E.4 PİRİDİNİN NÜKLEOFİLİK YER DEĞİŞTİRME TEPKİMLERİ

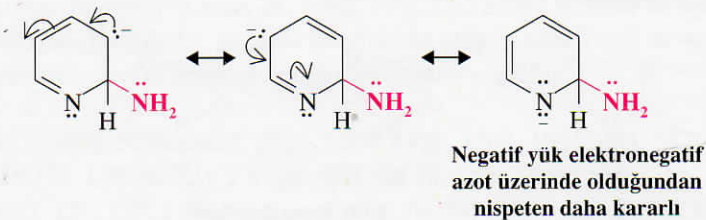
Piridin halkası, tepkimelerinde, kuvvetli elektron-çeken bir grup taşıyan benzen halkasına benzer. Piridin'in elektrofilik yer değıştirmelere karşı etkinliği nispeten az olmakla birlikte, nükleofilik yer değıştirmelere karşı etkinliği oldukça fazladır.

Önceki altbölümde piridin ve benzenin elektrofilik yer değıştirmeye karşı etkinliklerini karşılaştırdık ve piridin'in daha az etkin oluşunu halkadaki azotun elektronegatifliğine bağladık. Çünkü azot karbondan daha elektronegatifdir ve elektrofilik aromatik yer değıştirmede hız belirleyen basamağın geçiş halindeki elektron eksikliğini daha az barındırabilir. Diğer yandan, azotun karbondan daha fazla olan elektronegatifliği, *nükleofilik yer değıştirmede*, bir aromatik halkada nükleofilin bağlanması ile meydana gelen aşırı *negatif yükü* kendi üzerinde *daha fazla* tutabilir.

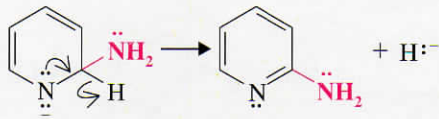
Örneğın, piridin sodyum amit ile tepkimeye girerek 2-aminopiridin verir. Chichibabin tepkimesi denen bu önemli tepkimede amit iyonu (NH_2^-) bir hidrür iyonu (H^-) ile yer değıştirir.



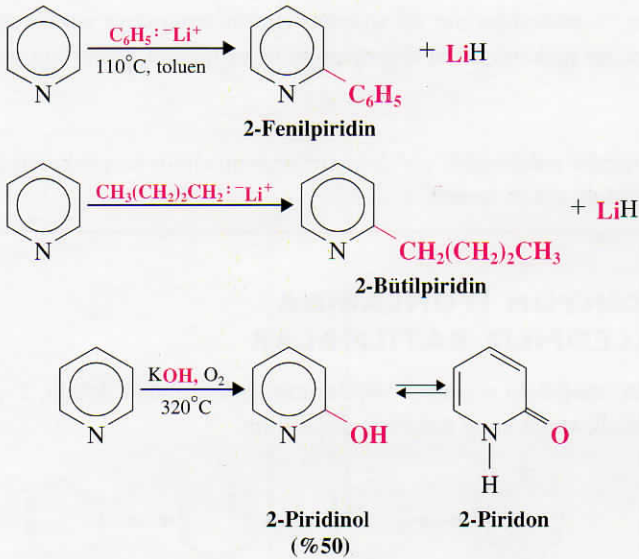
Bu tepkimedeki ara ürüne katkı sağlayan rezonans yapılarını incelersek halkanın azot atomunun negatif yükü nasıl barındırdığını görebiliriz.



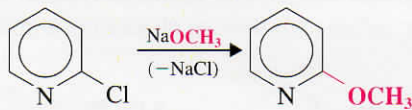
Bu basamakta ara ürün bir hidrür iyonu kaybeder ve 2-aminopiridin haline gelir*.



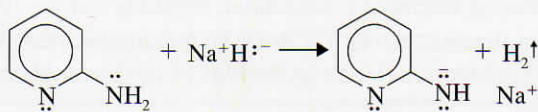
Piridin; fenillityum, bütilityum ve potasyum hidroksitle de benzer nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri verir.



2-Kloropiridin sodyum metoksitle tepkimeye girer ve 2-metoksipiridin verir:

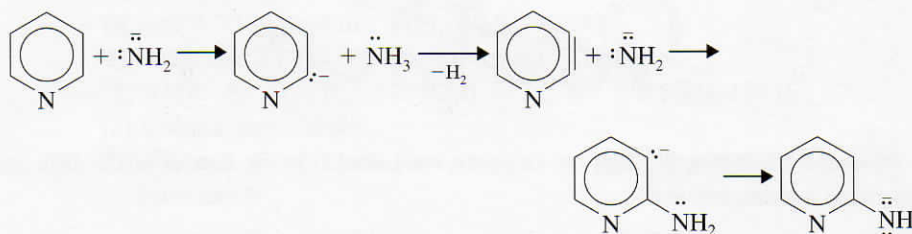


* Pratikte bunun ardından bir tepkime daha olur; 2-aminopiridin sodyum hidrürle tepkimeye girerek bir sodyo türevi verir ve bu da dengenin sağa kaymasına yardım eder.



Tepkime tamamlandığında tepkime karışımına soğuk suyun ilave edilmesi sodyo türevini 2-aminopiridine dönüştürür.

Problem E.3 ➤ Altbölüm E.4'teki, piridinin aminlenmesi için diğer bir mekanizma "piridin" ara ürünü içerir, yani,

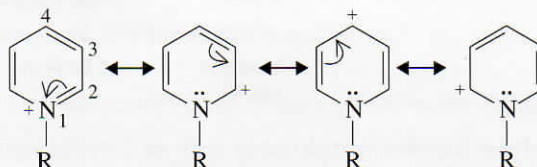


Bu mekanizma, 3-deütyopyridin ile sodyum amitin tepkimeye sokulduğu bir deneyde engellendi. Her iki mekanizmada döteryumun ne olduğunu gösteriniz ve durumu açıklayınız.

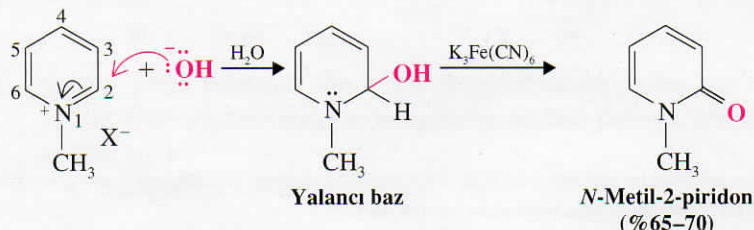
Problem E.4 ➤ 2-Halopiridinler nükleofilik yer değiştirmeye piridinin kendisinden daha kolay uğrarlar. Buradaki etken nedir?

E.5 PİRİDİNYUM İYONLARINA NÜKLEOFİLİK KATILMALAR

Piridin iyonları, aşağıdaki rezonans yapılarının katkılarından dolayı, 2 veya 4 konumlarında nükleofilik atağa karşı özellikle duyarlıdır.



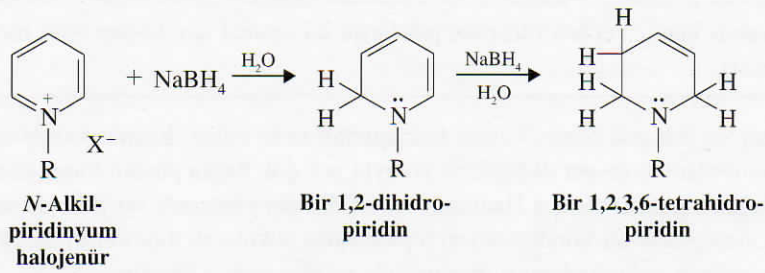
Örneğin, *N*-alkilpiridinyum halojenürler hidroksit iyonları ile başlıca 2 konumlarının tepkimeye girerler; bu, *yalancı baz* denilen bir katılma ürününün oluşmasına yol açar.



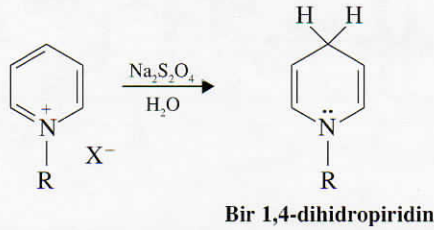
Bu yalancı bazın potasyum ferrisiyonürle yükseltgenmesi bir *N*-alkilpiridon verir.

Piridinyum iyonlarına nükleofilik katılmalar, özellikle *hidrür iyonlarının* katılması kimyacıların oldukça ilgisini çekmiştir. Çünkü bu tepkimeler, önemli bir koenzim olan nikotinamid adenin dinükleotitin (NAD⁺, Altbölüm 14.10) biyolojik indirgenmesine benzetilmektedir.

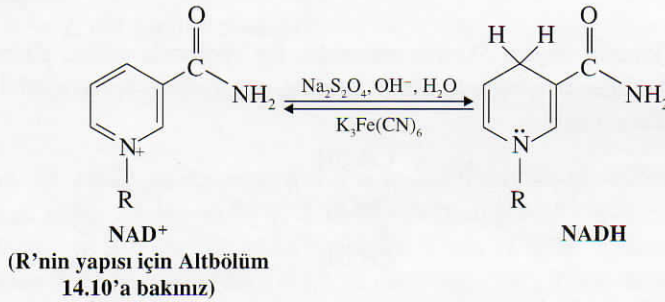
Birçok model tepkime bu çalışmalarla ilişkili olarak yapılmıştır. Örneğin *N*-alkilpiridinyum iyonu sodyum borhidrür (hidrür iyonu oluşturur) ile etkileştirilmiş, fakat katılmanın 2 konumunda meydana geldiği ve buna çoğu kez genellikle daha ileri indirgenmelerin de eşlik ettiği görülmüştür:



Buna karşılık piridinyum iyonunun bazik sodyum ditiyonit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) ile etkileştirilmesi yalnızca 4 konumundan özel bir katılma verir.

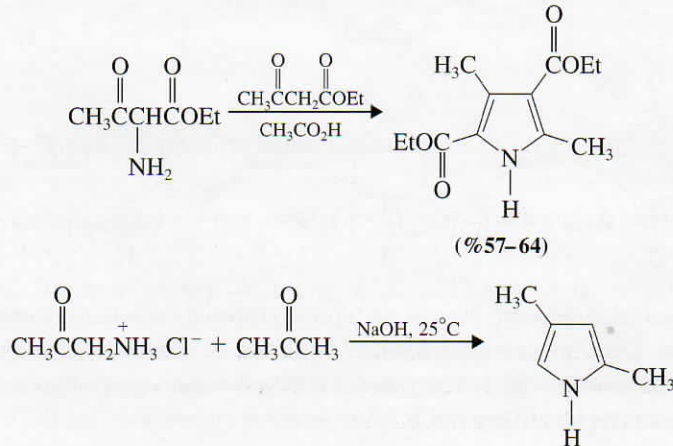


Sodyum ditiyonit sulu bazik çözeltide NAD^+ yı NADH 'ye indirir. Ditiyonit indirgemeyle oluşan NADH 'nin biyolojik olarak etkin olduğu ve potasyum ferrisiyonür ile NAD^+ ya yükseltgenebildiği görülmüştür.



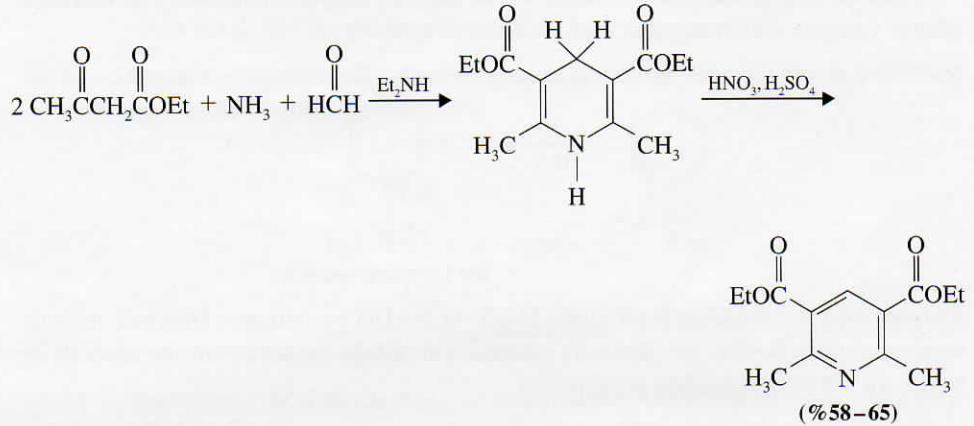
E.6 HETEROHALKALI AMİNLERİN SENTETİ

Pirollerin sentezi için kullanılan en genel ve yaygın yöntem, bir α -amino keton veya α -amino- β -keto ester ile bir keton ya da keto esteri kondenseleştirmektir. Bu tepkime, Knorr sentezi olarak adlandırılır ve asit ya da bazla katalizlenir. Aşağıda iki örnek verilmiştir:

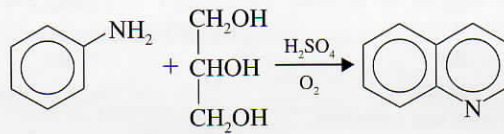


Problem E.3 ➤ Yukarıda henüz verilen süstitüe pirollerin iki sentezi için uygun birer mekanizma öneriniz.

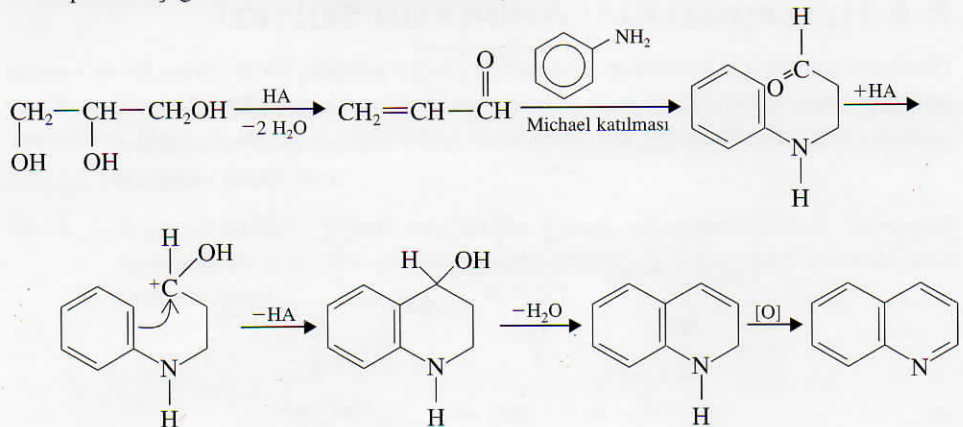
Piridin ve pek çok türevi kömür katranından izole edilir. Kömür katranından elde edilen piridinlerden de yer değıştirme yoluyla pek çok başka piridin türevi sentezlenir. En çok bilinen piridin sentezi Hantzsch sentezidir. Bu yöntemde bir β -keto ester bir aldehit ve amonyakla bir kondensasyon tepkimesine sokularak dihidropiridin elde edilir. Dihidropiridinin yükseltgenmesi de süstitüe piridin verir. Örneğin,



En güzel kinolin sentezi Skraup sentezidir. Bu yöntemde anilin, gliserinle sülfürik asit ve bir yükseltgen beraberinde ısıtılır. Burada, nitrobenzen ve hava dahil değışik yükseltgenler kullanılmıştır.



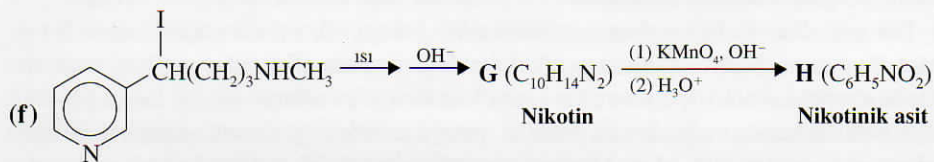
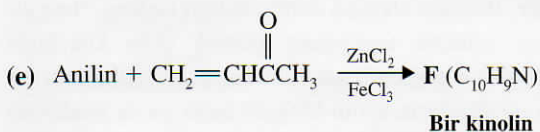
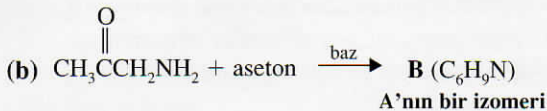
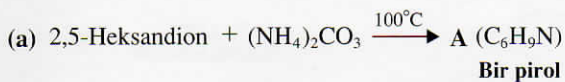
Tepkime aşağıdaki basamaklar üzerinden yürür:



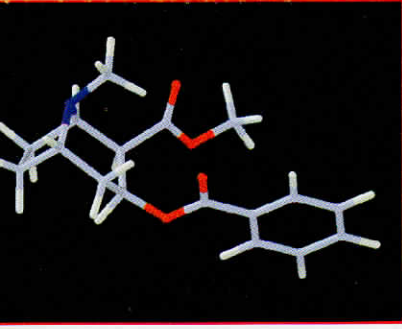
Birinci basamakta gliserin, bir asit varlığında propenal (akrolein) oluşturmak üzere dehidrate edilir. Daha sonra aniline Michael katılması ve ardından bir asit katalizli halkalanma dihidrokinolin verir. Son olarak, dihidrokinonun yükseltgenmesi kinolini oluşturur.

Problem E.6

A – H bileşiklerinin yapılarını yazınız:



Alkaloitler



Kokain



Erythroxylum coca,
yaprakları yaklaşık %1
kokain içeren bir çalı.

Bitkilerin kabuk, kök, yaprak ve meyvelerinin özütlenmesinden çoğu kez, alkaloitler denilen ve azot içeren bileşikler elde edilir. Bunlara alkaloit denilmesinin nedeni, “baz gi-bi” davranan bileşikler olmaları, yani asitlerle tepkimeye girerek çoğu kez suda çözünebilen tuzlar vermeleridir. Alkaloitlerin çoğunda azot atomu heterohalkaların bir üyesidir. Ama az sayıda da olsa, bazı alkaloitlerin azotu birincil amin ya da kuaterner amonyum grubu halinde bulunabilir.

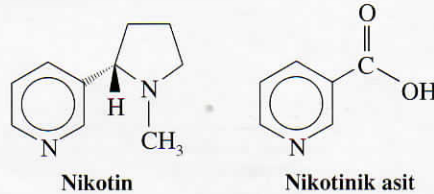
Pek çok alkaloit, hayvanlara verildiklerinde belirgin fizyolojik etkiler yapar. Bu et-kinin niteliği ve şiddeti alkaloitten alkaloite değişir. Bazı alkaloitler merkezi sinir sis-temini uyarır. Bazıları felç eder; bir kısmı kan basıncını artırırken, bir kısmı düşürür. Alkaloitlerin bazıları ağrı kesici, bazıları yatıştırıcı ödevi görürken, diğerleri bulaşıcı mikroorganizmaları yok eder. Alkaloitlerin pek çoğu yeterli dozda alındıklarında zehir etkisi yapar. Öyle ki, bu doz bazı alkaloitler için çok küçüktür. Zehir özelliklerine kar-şın, bir kısım alkaloit tıpta ilaç olarak kullanılır.

Alkaloitlerin sistematik adları çok seyrek kullanılır. Kullanılan yaygın adları köken-lerine göre verilmiştir. Bunların çoğu çıkarıldıkları bitkinin adından türetilmiştir. Örneğin, bir alkaloit olan striknin *Strychnos* bitkisinin tohumlarından elde edilir. Bazı alkaloitlere ilginç adlar da verilmiştir: Afyon alkaloidi olan morfinin adı eski Yunan rü-ya tanrısı Morpheus’tan gelir. Tütün alkaloidi nikotin adını, tütün tohumlarını Fran-sa’ya ilk getiren eski bir Fransız elçisi Nicot’tan almıştır. Alkaloit adlarının sonunda genellikle -in son eki vardır. Bu ek alkaloitlerin birer amin olduğunu belirtir.

Alkaloitler, kimyacıların yüzlerce yıl ilgisini çekmiş ve binlercesi doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Pek çoğunun yapıları, kimyasal ve fiziksel yöntemlerle aydınlatılmış, yi-ne büyük bir kısmının yapısı laboratuvar sentezleri ile kanıtlanmıştır. Alkaloit kimyası ciltlerce kitabı dolduracak kadar geniştir. Biz burada ancak bir kaç tanesini göreceğiz.

F.1 PİRİDİN YA DA İNDİRGENMİŞ PİRİDİN HALKASI İÇEREN ALKALOİTLER

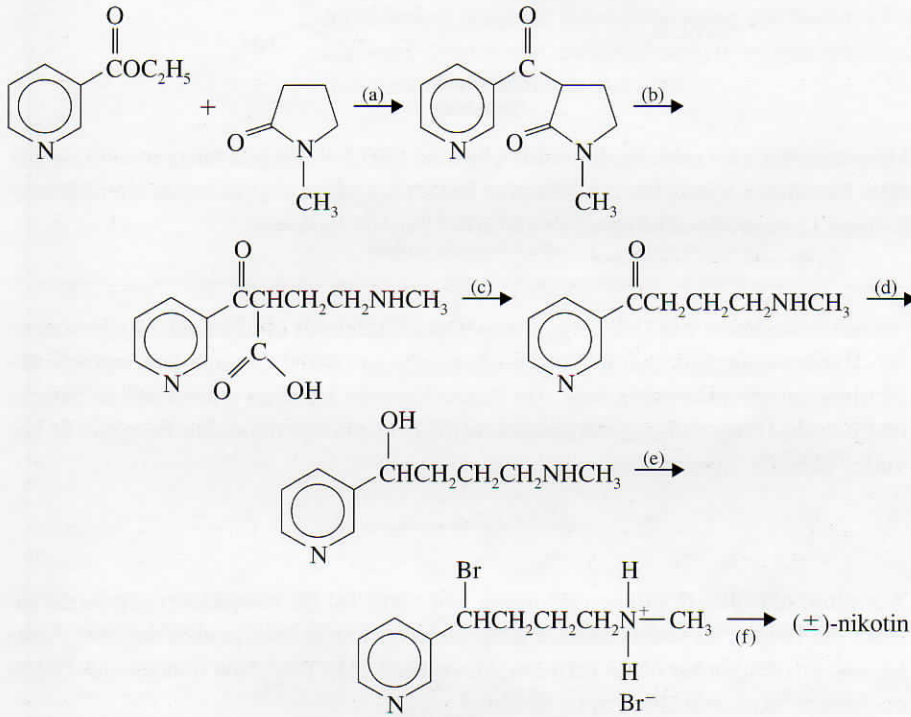
Tütün bitkisinin başlıca alkaloiti nikotindir.



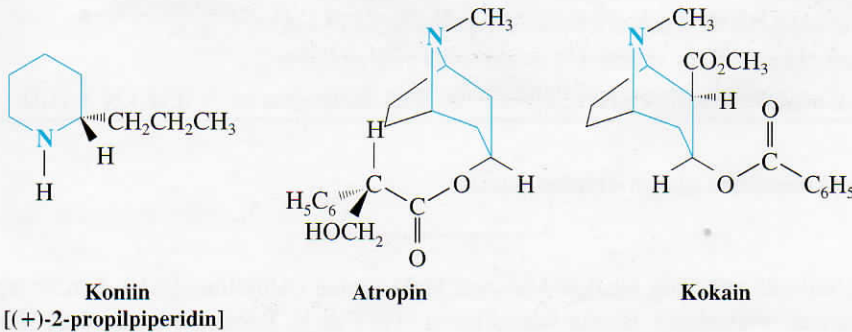
Nikotin çok küçük dozları uyarıcıdır fakat büyük dozları depresyon, bulantı ve kusmaya neden olur. Daha büyük dozları öldürücü bir zehirdir. Nikotin tuzları böcek öldürücü olarak kullanılır.

Nikotin derişik nitrik asitle yükseltgenmesi piridin-3-karboksilik asiti (nikotinik asit) verir. Nikotin alınmasının insana hiçbir yararı olmadığı halde, nikotinik asit bir vitamindir. Önemli bir koenzim olan ve NAD^+ (yükseltgenmiş hali) ile simgelenen nikotinamid, adenin dinükleotitin yapısına girer.

Nikotin aşağıdaki tepkime dizisi ile sentezlenmiştir. Buradaki bütün tepkime basamaklarını daha önce gördük. Harflerle gösterilen reaktifleri belirtiniz. **Problem F.1**

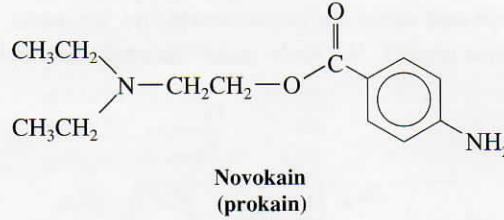


Alkaloidlerin bir çoğu, piperidin halkası içerir. Bunlardan bazıları koniin (baldıran zehiri, *Conium maculatum*, havuç ailesinin bir üyesi, Umbelliferae), atropine (*Atropa belladonna* ve aynı bitki ailesinin diğer türlerinden, Solanaceae) ve kokaindir (*Erythrosylum coca*'dan).



Koniin zehirli bir maddedir. Vücuda alınması halsizliğe, nefes darlığına, bulantıya, yorgunluğa, felce ve ölüme neden olur. Koniin Sokrat'ın ilacında kullanılan baldıran otunun zehirli bileşenlerinden biridir (başka zehirler de olabilir).

Kokainin düşük bir dozu uyarıcıdır ve düşünsel aktiviteyi artırır. İnsan kendini iyi hisseder. Kokain ayrıca bir lokal anestetiktir ve bir zamanlar bu amaçla tıpta kullanılmıştır. Alışkanlığa yol açtığı anlaşıncı başka lokal anestetiklere yönelinmiştir. Bu amaçla, 1905'te yapısı kokaine benzeyen Novokain (bir adı da prokain) sentezlenmiştir (benzoik ester ve üçüncül amin grubu içerir).

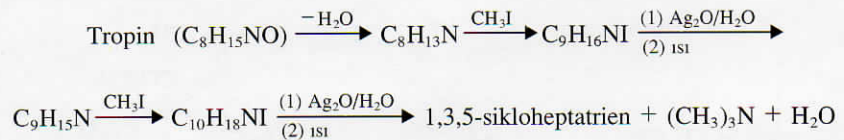


Atropin şiddetli bir zehirdir. Seyreltik çözeltisi (%0,5 – 1,0) göz muayenelerinde göz bebeğini büyütmek için kullanılır. Atropine benzer bileşikler yaygın soğuk algınlığı hastalıklarında 12 saat düzenli ilaç salan kapsüller halinde kullanılır.

Problem F.2 ➤ *Atropa belladonna*'nın (güzelavrat otu) başlıca alkaloidi optikçe aktif *hyoscyamin*dir. *Hyoscyamin*, bitkiden izolasyonu sırasında baz etkisiyle çoğu kez, optikçe aktif olmayan atropine rasemleşir. (a) Rasemleşmeye uğrayan stereomerkez hangisi olabilir? (b) *Hyoscyamin*in stereomerkezi (S) kanfigürasyonundadır. Bileşiğin üç boyutlu yapısını yazınız.

Problem F.3 ➤ Atropinin hidrolizi tropin ve (±)-tropik asit verir. (a) Bu bileşiklerin yapılarını yazınız. (b) Tropin, bir stereomerkeze sahip olmasına karşın optikçe aktif değildir. Açıklayınız. (c) Tropin bir bazla ısıtılırsa, bir izomeri olan *ψ*-tropine dönüşür. *ψ*-Tropin de optikçe aktif değildir. Yapısı nasıldır?

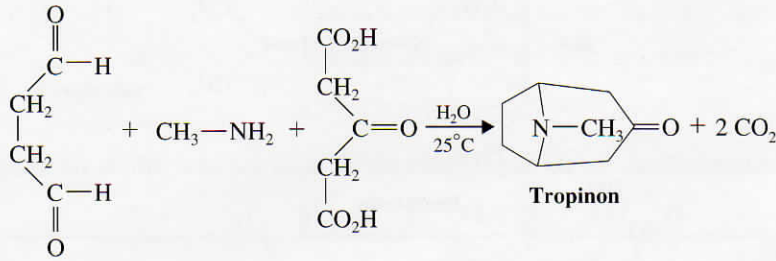
Problem F.4 ➤ 1891'de G. Merling, tropini (bakınız Problem F.3), aşağıdaki tepkime dizisi ile 1,3,5-sikloheptatriene (tropiliden) dönüştürmüştür.



Tepkimelerden oluşan ürünleri yazınız.

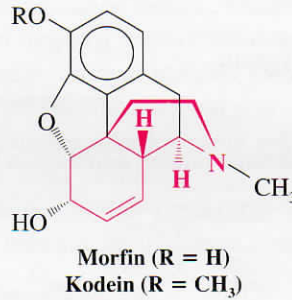
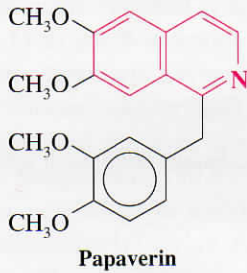
Problem F.5 ➤ Bitkilerde pek çok alkaloid Mannich tepkimesine (Altbölüm 19.10) benzer tepkimelerle sentezlenir. Bunun farkedilmesi (1917'de R. Robinson tarafından) "fizyo-

lojik koşullarda", yani oda sıcaklığı ve nötr pH değerlerinde tropinon sentezinin yapılmasına yol açmıştır. Bu sentez aşağıda görülmektedir. Tepkime için bir mekanizma öneriniz.



F.2 İZOKINOLİN YA DA İNDİRGENMİŞ İZOKINOLİN İÇEREN ALKALOİTLER

Papaverin, morfin, ve kodein afyon bitkisinin (*Papaver somniferum*) kapsüllerinden elde edilen alkaloitlerdir.



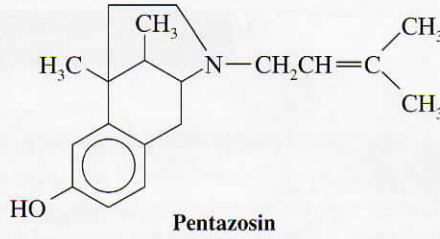
Papaverin bir izokinolin halkasına sahiptir. Morfin ve kodeinde de kısmen hidrojenlenmiş (indirgenmiş) izokinolin halkaları vardır.



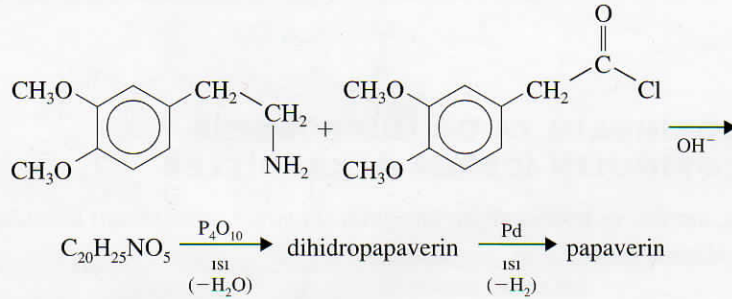
Afyon en eski yazılı tarihten beri kullanılmaktadır. Morfin, afyondan ilk kez 1803'te elde edilmiştir. Bu olay, bir ilacın aktif maddesinin saf olarak izolasyonuna ilk örneklerden biridir. Ancak, morfinin karmaşık yapısının aydınlatılması ve laboratuvar sentezi (Rochester Üniversitesi'nden Marshall Gates) ile 1952'de kanıtlanmasına kadar yüzyirmi yıl geçmiştir.

Morfin, bilinen en etkili ağrı kesicilerden (analjezik) biridir ve tıpta hâlâ ağrı dindirmede kullanılmaktadır. Ama bu bileşik bağımlılık yapmakta ve solunum düzenini bozmaktadır. Bu olumsuzluklar, böyle olumsuzluklar taşımayan morfin benzeri bileşikler sentez edilerek giderilmeye çalışılmıştır. Pentazosin, bu bileşiklerin en yenilerinden bi-

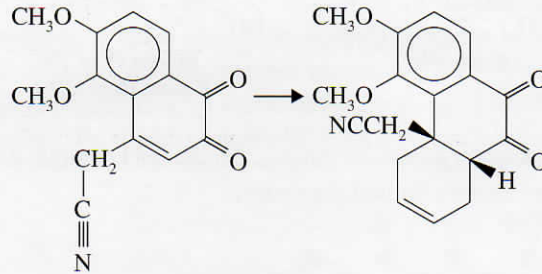
ridir. Pentazosin yüksek etkinliğe sahip, bağımlılık yapmayan bir bileşik olmakla birlikte, ne yazık ki, tıpkı morfin gibi solunumu bozar.



Problem F.6 ➤ Papaverin aşağıdaki tepkime dizisi ile sentezlenmiştir.



Problem F.7 ➤ Morfin sentezinde önemli adımlardan biri aşağıdaki dönüşümü içerir.

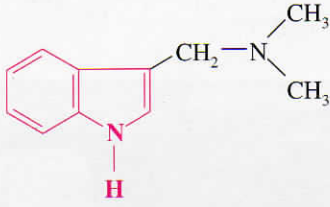


Bu basamağın nasıl gerçekleştiğini gösteriniz.

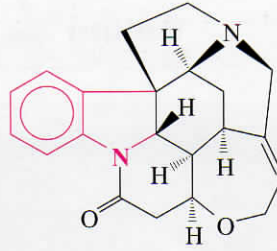
Problem F.8 ➤ Morfin 2 mol asetik anhidrit ile tepkimeye sokulursa, oldukça bağımlı kılıcı bir narkotikçe, eroine dönüşür. Eroinin yapısını yazınız.

F.3 İNDOL VE İNDİRGENMİŞ İNDOL HALKALARI İÇEREN ALKOLOİTLER

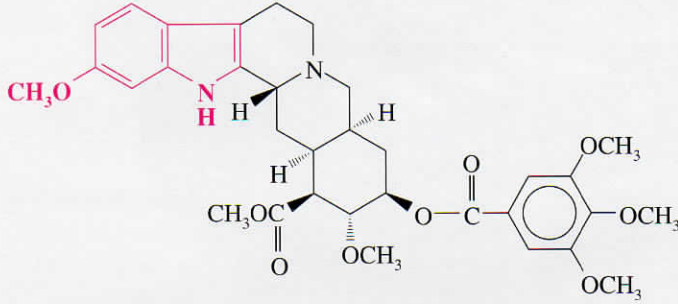
Alkaloidlerin büyük bir kısmı indol halka sistemi içerirler. Bunlar nispeten basit yapıları graminden oldukça karmaşık yapıları *striknin* ve *reserpine* kadar değişir.



Gramin



Striknin



Reserpin

Gramin, klorofil taşımayan arpa mutantlarından elde edilebilir. Striknin çok acı, oldukça zehirli bir bileşiktir ve *Strychnos nuxvomica* tohumlarından çıkarılır. Striknin, merkezi sinir sistemini uyarır ve merkezi sinir sistemi depresyonlarında (düşük dozda) ilaç olarak kullanılmıştır. Reserpin, yerel tıpta yüzyıllardır kullanılan Hint yılan kökünden (*Rauwolfia serpentina*) elde edilebilir. Çağdaş tıpta yatıştırıcı ve kan basıncını düşürmede kullanılmaktadır. Reserpinin sentezi için Bölüm 20'deki Öğrenme Grubu Problemine bakınız.

Gramin; indol, formadehit ve dimetilamin karışımının ısıtılmasıyla sentezlenmiştir. (a) Buradaki genel tepkime nedir? (b) Gramin sentezi için uygun bir mekanizma öneriniz.

◀ **Problem F.9**

